



**Vanda Isabel Roldão  
Canelas Vaz Serra**

**Síntese e potencialidades de aplicação de novos  
derivados porfirínicos**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor José Abrunheiro Silva Cavaleiro e da Professora Doutora Maria da Graça de Pinho Morgado da Silva Neves, respectivamente Professor Catedrático e Professora Associada com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Apoio financeiro do POCTI no âmbito  
do III Quadro Comunitário de Apoio.

Apoio financeiro da FCT e do FSE no  
âmbito do III Quadro Comunitário de  
Apoio.

Ao meu pai...

À minha pequena Alice

## **o júri**

presidente

**Professor Doutor Manuel João Senos Matias**

Professor Catedrático do Departamento de Geociências da Universidade de Aveiro

**Professor Doutor Rui Ferreira Alves Moreira**

Professor Catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

**Professora Doutora Sílvia Marília de Brito Costa**

Professora Catedrática do Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa

**Professor Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro**

Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Professor Doutor Artur Manuel Soares da Silva**

Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Professora Doutora Amélia Pilar Grases Santos Silva Rauter**

Professora Associada com Agregação da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

**Professora Doutora Maria da Graça de Pinho Morgado da Silva Neves**

Professora Associada com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

## agradecimentos

Ao Professor Doutor José Cavaleiro, orientador desta dissertação, desejo expressar o meu mais sincero agradecimento por me ter dado a possibilidade de contactar com o mundo das porfirinas, e por todo o acompanhamento concedido ao longo destes anos, que foi essencial para o bom desenvolvimento deste trabalho.

À Professora Doutora Graça Neves, orientadora desta dissertação, agradeço todo o apoio e dedicação traduzidos em tantas palavras de incentivo.

Agradeço a sua exigência em todos os desafios, que tornaram cada dia deste Doutoramento repleto de aprendizagem e de vontade de seguir um pouco mais além. Agradeço, principalmente, a amizade.

Ao Professor Doutor Augusto Tomé, pelas suas valiosas sugestões.

Ao Professor Doutor Artur Silva, agradeço principalmente todo o apoio dado na análise dos espectros de RMN, que foi fulcral em várias fases do trabalho.

Agradeço também a sua constante disponibilidade e simpatia.

À Professora Doutora Sílvia Costa, desejo expressar o meu mais sincero agradecimento pela colaboração que me foi permitida estabelecer com a unidade de Fotoquímica Molecular, do Instituto Superior Técnico, e pela sua constante disponibilidade e momentos de discussão que em muito enriqueceram este trabalho.

À Doutora Suzana Andrade, agradeço a preciosa ajuda prestada no desenvolvimento dos estudos de agregação e principalmente toda a paciência que é requerida a alguém a braços com uma aluna de síntese orgânica num laboratório de Fotoquímica.

À Doutora Cristina Alonso pela partilha de ideias, pela sua importante contribuição no desenvolvimento de parte do trabalho experimental e pela amizade.

À Dr<sup>a</sup> Fátima, pela sua amizade e pelo seu carinho tão especiais.

À Dr<sup>a</sup> Mimi, de quem sempre recebi simpatia e amizade.

Ao Dr. Hilário Tavares e à Dr<sup>a</sup> Cristina Barros, pela aquisição dos espectros de RMN e de Espectrometria de Massa.

Ao Doutor Filipe Paz, responsável pela técnica de Difractometria de raios-X, agradeço a colaboração prestada.

Ao grupo de Fotoquímica Molecular do Instituto Superior Técnico, nas pessoas de Raquel Teixeira, Raquel Correia, Suzana Andrade, Pedro Paulo e José António, um especial agradecimento por me terem feito sentir em casa durante o período do Doutoramento que passei em Lisboa, e pela amizade demonstrada desde então.

À Sónia Pires e ao João Rodrigues, agradeço todo o empenho e dedicação nas colaborações iniciadas.

A todos os colegas de laboratório que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

## **agradecimentos**

Aos amigos Ângela, Carlos, Diana, Eduarda, Esmeralda, Joana, Márcia, Roger e Rodrigo, porque a vossa amizade me enriquece enquanto pessoa. Agradeço a boa disposição, tolerância, o optimismo e o apoio incondicional, nos bons momentos e também nos mais tempestuosos e todo o companheirismo que só é possível esperar de pessoas muito especiais.

Ao Paulo agradeço todo o carinho, apoio e cumplicidade que não se explica, apenas se vive... Este foi um grande esforço para a nossa família. Fica aqui a esperança de que, a partir de agora, a nossa vida deixe de ser condicionada pelas distância e pelas infundáveis ausências...

À minha pequenina Alice agradeço as ingénuas gargalhadas e os abraços carinhosos, que desenham o quotidiano dos seus dois aninhos apenas, e que foram, indiscutivelmente, a minha maior motivação e tantas vezes o meu maior porto de abrigo.

Ao meu pai, sem o qual nada disto teria sido possível... Guardarei sempre com carinho todas as palavras de orgulho e de incentivo, mesmo quando repentinamente abraçadas pelo silêncio...

Aos meus pais, irmão e sobrinho, por tudo o que não é possível expressar em simples palavras. Obrigada por não apoiarem a minha tristeza ao perceber que as rosas têm espinhos, e por me ensinarem a sorrir ao ver que, afinal os espinhos têm rosas.

À Universidade de Aveiro e ao Departamento de Química, por me terem proporcionado as condições necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

À Fundação para a Ciência e Tecnologia pela Bolsa de Doutoramento concedida (SFRH/BD/28122/2006) concedida e também pelo subsídio facultado para a participação em congressos internacionais.

## palavras-chave

Porfirinas, clorinas, éter coroa, reacções de Hetero-Diels-Alder, sistemas supramoleculares, agregados *J*, reacções de Heck, metátese.

## resumo

A presente dissertação colige os resultados obtidos em estudos de funcionalização de porfirinas, nomeadamente de derivados da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina. Nestes estudos foram estabelecidas novas rotas sintéticas para a preparação de moléculas adequadamente funcionalizadas e com possíveis aplicações em química medicinal ou em sistemas supramoleculares. Esta dissertação encontra-se dividida em quatro partes:

Após uma breve introdução às porfirinas, descrita na primeira parte, segue-se uma segunda parte centrada em reacções em dominó envolvendo 2-amino-*meso*-tetra-arilporfirinas, *meso*-(*p*-aminofenil)porfirinas e éteres enólicos cíclicos. Os resultados obtidos demonstram que porfirinas reagem como heterodienos com dienófilos ricos em electrões tais como os éteres enólicos cíclicos 3,4-di-hidro-2*H*-pirano e 2,3-di-hidrofurano na presença de triflato de lantânio. Os produtos formados são pirido[2,3-*b*] porfirinas e *meso*-quinolin-6-ilporfirinas com dois grupos hidroxilos terminais.

A terceira parte desta dissertação é dedicada a estudos de funcionalização da posição  $\beta$ -pirrólica da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina com um éter coroa segundo reacções de metátese, reacções de Heck e reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar. Nas reacções de ciclo-adição obtiveram-se apenas produtos resultantes do acoplamento de porfirinas ao aminoácido. Para culminar estes estudos usou-se a 2-formil-5,10,15,20-tetra-arilporfirina e diversos aminoácidos como precursores de ileto de azometino porfirínico. Segundo esta abordagem, verificou-se que a cadeia lateral do aminoácido influencia o tipo de produto formado, tendo-se obtido novas clorinas,  $\beta$ -imidoporfirinas e porfirinas funcionalizadas na posição  $\beta$ -pirrólica com grupos amino.

A estrutura dos compostos sintetizados foi estabelecida recorrendo a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC, HMBC e NOESY), Espectrometria de Massa em MALDI, UV-Vis e, em alguns casos, Difractometria de raios-X.

Já na quarta parte desta dissertação, o leitor é introduzido ao conceito de química supramolecular e à utilização de *meso*-(*p*-carboxifenil)porfirinas em sistemas auto-organizados. É descrita a formação de agregados *J* distintos a partir dos isómeros 5,10-bis-(4-carboxifenil)-15,20-difenilporfirina e 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-difenilporfirina e comprova-se que o tipo de arquitectura e a extensão deste sistema são impostas pela estrutura do cromóforo. A avaliação da formação destes sistemas foi efectuada recorrendo a técnicas de UV-vis, Fluorescência, CD, RLS e FLIM.

## keywords

Porphyrins, chlorins, crown ethers, Hetero-Diels-Alder reactions, supramolecular systems, J aggregates, Heck reactions, methatesis.

## abstract

In these studies, new synthetic routes for the preparation of new molecules with potential application in medicine or as supramolecular systems. This document is divided into four parts.

In the first part, it is presented a brief introduction considering porphyrin properties.

In the second part it is described domino reactions of 2-amino-*meso*-tetraarylporphyrins and *meso*-(4-aminophenyl)porphyrins with cyclic enol ethers. The results show that this type of porphyrins react as heterodienes with electron rich dienophiles as 2,3-dihydro-furan and 3,4-dihydro-2*H*-pyran in the presence of lanthanum triflate. The products obtained are novel pyrido[2,3-*b*]porphyrins and *meso*-quinolin-6-ylporphyrins with two vicinal hydroxyalkyl groups.

In the third part of the work, functionalization studies of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin with a crown ether *via* metathesis, Heck and 1,3-dipolar cycloaddition reactions are described. The results obtained from 1,3-cycloaddition studies allowed to obtain novel chlorins,  $\beta$ -imido- and  $\beta$ -aminoporphyrins.

All the compounds synthesized during this work have been characterised by nuclear magnetic resonance (RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC, HMBC, NOESY), mass spectrometry MALDI and UV-Vis spectroscopy.

In the last part, the self-aggregation patterns of two substituted carboxyphenyl porphyrins, 5,15- bis(4-carboxyphenyl)-10,20-diphenylporphyrin (DiCPP-opp) and 5,10-bis(4-carboxyphenyl)-15,20-diphenylporphyrin (DiCPP-adj) were investigated. We have found that these porphyrins form spontaneously pH induced aggregates in aqueous solutions. The type of molecular architectures and the extent of aggregation are related to the relative positions of the 4-carboxyphenyl units attached to the porphyrin core.

## ÍNDICE

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Índice.....	1
Abreviaturas.....	8

## CAPÍTULO I- INTRODUÇÃO

1.1. GENERALIDADES.....	13
1.2. ESTRUTURA, PROPRIEDADES E REATIVIDADE DE PORFIRINAS.....	14
<i>Sistemas de numeração do núcleo porfirínico.....</i>	15
<i>Propriedades físico-químicas.....</i>	16
<i>Reactividade.....</i>	18
1.3. MÉTODOS DE SÍNTESE.....	19
1.4. APLICAÇÕES.....	24

## CAPÍTULO II- ESTUDOS DE FUNCIONALIZAÇÃO DE PORFIRINAS VIA REACÇÕES EM DOMINÓ

2.1. PREÂMBULO.....	31
2.1.1. <i>A reacção de Hetero-Diels-Alder.....</i>	32
2.1.2. <i>A reacção de Hetero-Diels-Alder na síntese de quinolinas e derivados..</i>	32
2.1.3. <i>A reacção de Hetero-Diels-Alder na funcionalização de porfirinas.....</i>	38
2.2. SÍNTESE DE PORFIRINAS PRECURSORAS.....	41
2.2.1. Síntese dos complexos de níquel (II) das 2-amino-meso-tetra-arilporfirinas <b>5a-e</b> .....	43
2.2.2. Síntese de meso-(4-aminofenil)porfirinas <b>7a</b> e <b>7c</b> .....	46
2.3. ESTUDOS DE FUNCIONALIZAÇÃO DE AMINOPORFIRINAS COM ÉTERES ENÓLICOS CÍCLICOS.....	48
2.3.1. <i>Reacção do complexo de níquel (II) da         2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirim com o 3,4-di-hidro-2H-pirano.....</i>	48
<i>Caracterização estrutural dos derivados 8 e 9.....</i>	49
<i>Considerações mecanísticas.....</i>	52



2.3.2. Optimização das condições reaccionais para a síntese de pirido[2,3- b]porfirinas.....	56
<i>Considerações mecanísticas</i> .....	57
<i>Caracterização estrutural do derivado 12</i> .....	58
2.3.3. Reacção dos complexos de níquel (II) da	
2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina <b>5a-e</b> com o 3,4-di-hidro-2H-pirano...	60
<i>Caracterização estrutural dos derivados 13-16</i> .....	62
2.3.4. Reacção dos complexos de níquel (II) da	63
2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina <b>5a-e</b> com o 2,3-di-hidrofurano.....	
<i>Caracterização estrutural dos derivados 22-24</i> .....	67
<i>Reacção em maior escala</i> .....	68
<i>Considerações mecanísticas</i> .....	69
2.4. ESTUDOS DE FUNCIONALIZAÇÃO DE PIRIDO[2,3-b]PORFIRINAS.....	70
2.4.1. Reacção de descomplexação do derivado <b>17</b> .....	71
2.4.2. Reacção de acoplamento de anidrido succínico ao derivado <b>17</b> .....	72
2.4.3- Reacção de acoplamento de cloreto de dodecanoílo ao derivado <b>12</b> .....	74
2.5. REACÇÃO DA 5-(4-AMINOFENIL)-10,15,20-TRIFENILPORFIRINA <b>7A</b> COM	
2,3-DI-HIDROFURANO.....	77
2.5.1. Reacção do derivado <b>30</b> com ácido <i>p</i> -toluenossulfónico.....	81
2.5.2. Caracterização estrutural dos derivados <b>31</b> e <b>32</b> .....	82
2.5.3. Optimização das condições reaccionais para a síntese de <i>meso</i> - quinolin-6-ilporfirinas.....	85
2.6. REACÇÃO DA 5,10-BIS(4-AMINOFENIL)-15,20-DIFENILPORFIRINA <b>7C</b> COM 2,3- DI-HIDROFURANO.....	87
2.6.1. Reacção com ácido clorídrico.....	90
2.7. CONCLUSÃO.....	91
2.8. PARTE EXPERIMENTAL.....	92
2.8.1- Reagentes, solventes e equipamento.....	92
2.8.2. Procedimento geral usado para a síntese de porfirinas precursoras <b>1a-e</b>	93
2.8.3- Procedimento geral usado para a síntese de 2-amino- <i>meso</i> -tetra- arilporfirinas <b>5 a-e</b> .....	93
2.8.3.1. Procedimento geral usado para a síntese de complexos de	

níquel(II) de 2-nitro-meso-tetra-arilporfirinas.....	94
<i>Síntese do complexo de cobre(II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina 2a</i> .....	94
<i>Síntese do complexo de cobre(II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-clorofenil)porfirina 2b</i> .....	94
<i>Síntese do complexo de cobre(II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)porfirina 2b</i> .....	95
<i>Síntese do complexo de cobre(II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-carboximetilfenil)porfirina 2d</i> .....	95
<i>Síntese do complexo de cobre (II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-metoxifenil)porfirina 2e</i> .....	96
2.8.3.2. Procedimento geral descomplexação/complexação: síntese de complexos de níquel(II) de 2-nitro-meso-tetra-arilporfirinas <b>4a-e</b> .....	96
2.8.3.3. Procedimento geral usado na síntese de <i>complexos de níquel(II) de 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinas 5a-e</i> .....	97
<i>Síntese do complexo de níquel(II) da 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina 5a</i> .....	97
<i>Síntese do complexo de níquel(II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-clorofenil)porfirina 5b</i> .....	98
<i>Síntese do complexo de níquel(II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)porfirina 5c</i> .....	98
<i>Síntese do complexo de níquel (II) da 2-nitro-5,10,15,20-meso-tetra-(4-carboximetilfenil)porfirina 5d</i> .....	98
<i>Síntese do complexo de níquel (II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-metoxifenil)porfirina 5e</i> .....	99
2.8.4. Síntese de meso-(p-aminofenil)porfirinas <b>7a-c</b> .....	99
2.8.4.1. <i>Síntese de 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trifenilporfirina 6a</i> .....	99
2.8.4.2. <i>Síntese de 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina 7a</i> .....	100
2.8.4.3. <i>Síntese de 5,10-bis(4-nitrofenil)-15,20-difenilporfirina 6b e de 5,15-bis(4-nitrofenil)-10,20-difenilporfirina 6c</i> .....	100
2.8.4.4. <i>Síntese de 5,10-bis(4-aminofenil)-15,20-difenilporfirina 7b e de 5,15-bis(4-aminofenil)-10,20-difenilporfirina 7c</i> .....	101

2.8.5. Acoplamento de 2-amino-meso-tetra-arilporfirinas a éteres enólicos.....	102
2.8.5.1. <i>Reacção de 2-amino-5,10,15,20-meso-tetrafenilporfirina 5a com 3,4-di-hidro-2H-pirano</i> .....	102
2.8.5.2. <i>Procedimento geral usado na síntese de pirido[2,3-b]porfirinas 12-16</i> .....	104
<i>Síntese de [2-(4-Hidroxibutil)-3-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetrafenilpirido[2,3-b]porfirinato]de níquel(II), 12</i> .....	104
<i>Síntese da 2-(4-Hidroxibutil)-3-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetra(p-clorofenil)pirido[2,3-b]porfirinato]de níquel(II), 13</i> .....	105
<i>Síntese de [2-(4-Hidroxibutil)-3-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)pirido[2,3-b]porfirinato]de níquel(II), 14</i> .....	106
<i>Síntese de [2-(4-Hidroxibutil)-3-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(4-carboximetilfenil)pirido[2,3-b]porfirinato]de níquel(II), 15</i> .....	106
<i>Síntese de [2-(4-Hidroxibutil)-3-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(3-metoxifenil)pirido[2,3-b]porfirinato]de níquel(II), 16</i> .....	107
2.8.6. <i>Procedimento geral usado na síntese de pirido[2,3-b]porfirinas 17-21</i> .....	108
<i>Síntese de [3-(2-Hidroxietil)-2-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetrafenilpirido[2,3-b]porfirinato]níquel(II), 17</i> .....	109
<i>Síntese de [3-(2-Hidroxietil)-2-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(3-metoxifenil)pirido[2,3-b]porfirinato]níquel(II), 18</i> .....	110
<i>Síntese de [3-(2-Hidroxietil)-2-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(4-clorofenil)pirido[2,3-b]porAririnato]de níquel(II), 19</i> .....	111
<i>Síntese de [3-(2-Hidroxietil)-2-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)pirido[2,3-b]porAririnato]níquel(II), 20</i> .....	112
<i>N-hidroxibutil-(2-amino)-5,10,15,20-tetraquis(4-clorofenil)porfirinato de níquel (II), 21</i> .....	113
<i>N-hidroxibutil-(2-amino)-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)porfirinato de níquel (II), 22</i> .....	113
2.8.7. <i>Reacções de funcionalização de pirido[2,3-b]porfirinas</i> .....	114

2.8.7.1- Reacção da pirido[2,3- <i>b</i> ]porfirina <b>17</b> com anidrido succínico.....	114
2.8.7.2- Reacção da pirido[2,3- <i>b</i> ]porfirina <b>17</b> com cloreto de dodecanoílo.....	115
2.8.8. Síntese de <i>meso</i> -quinolin-6-ilporfirinas.....	117
2.8.8.1. Reacção de 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina <b>7 a</b> com o 2,3-di-hidrofurano.....	117
2.8.8.2. Reacção com ácido <i>p</i> -toluenossulfónico.....	118
2.8.8.3. Reacção com HCl.....	119
2.8.8.4. Reacção de 5,10-bis(4-aminofenil)-15,20-tdifenilporfirina <b>7 a</b> com o 2,3-di-hidrofurano.....	120
2.9. REFERÊNCIAS.....	122

### CAPÍTULO III- ESTUDOS DE FUNCIONALIZAÇÃO DE POSIÇÕES $\beta$ -PIRRÓLICAS DE 5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA COM ÉTERES COROA E AMINOÁCIDOS

3.1. PREÂMBULO.....	127
3.2. ESTUDOS DE ACOPLAMENTO DE PORFIRINAS A ÉTERES COROA.....	128
3.3. SÍNTESE DE PORFIRINAS PRECURSORAS .....	135
3.3.1. Síntese de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, <b>36</b> .....	135
3.3.2. Síntese da 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, <b>37</b> .....	137
3.3.3. Síntese de 2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, <b>38</b> .....	137
3.4. ESTUDOS DE ACOPLAMENTO DE 2-VINIL-5,20,15,20-TETRAFENILPORFIRINA VIA REACÇÕES DE METÁTESE COM O ÉTER 4'-VINILBENZENO-18-COROA-6.....	138
3.5. ESTUDOS DE ACOPLAMENTO DO COMPLEXO DE ZINCO(II) DA 2-BROMO-5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA VIA REACÇÕES DE HECK COM O ÉTER 4'-VINILBENZENO-18-COROA-6.....	145
3.6. ESTUDOS DE ACOPLAMENTO DE 2-FORMIL-5,20,15,20-TETRAFENILPORFIRINA VIA REACÇÕES DE CICLO-ADIÇÃO 1,3-DIPOLAR COM O ÉTER 4'-VINILBENZENO-18-COROA-6.....	149
3.7. ESTUDOS DE REACTIVIDADE DE 2-FORMIL-5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA	

COM DIFERENTES AMINOÁCIDOS.....	156
3.7.1. Reacção com a glicina.....	156
3.7.1.2. Considerações mecanísticas.....	158
3.7.2. Reacção com a L-leucina.....	159
3.7.2.1 Considerações mecanísticas.....	163
3.7.3. Reacção com a L-alanina.....	166
3.8. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL.....	167
3.8.1. Caracterização estrutural das clorinas <b>42</b> e <b>43</b> .....	168
3.8.2. Caracterização estrutural do derivado <b>44</b> .....	172
3.8.3. Caracterização estrutural dos derivados de tipo imida <b>45-47</b> .....	175
3.9. CONCLUSÃO.....	180
3.10. PARTE EXPERIMENTAL.....	184
3.10.1. Síntese da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina <b>36</b> .....	184
3.10.2. Síntese do complexo de zinco(II) da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina <b>36a</b> .....	185
3.10.3. Síntese do complexo de zinco(II) da 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, <b>37</b> .....	185
3.10.4. Síntese da 2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, <b>38</b> .....	186
3.10.5. Síntese do complexo de zinco(II) da 2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, <b>38a</b> .....	187
3.10.6. Reacção do complexo de zinco(II) da 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina <b>37</b> com o éter 4'-vinilbenzo-18-coroa-6.....	187
3.10.7. Reacção da 2-bromo-tetrafenilporfirinato de zinco (II) com o éter 4'-vinilbenzo- coroa-6.....	188
3.10.8. Reacção da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina <b>36</b> com aminoácidos.....	188
3.10.8.1. Reacção com a glicina.....	189
3.10.8.2. Reacção com a L-leucina.....	190
3.10.8.3. Reacção com a L-alanina.....	193
3.11. REFERÊNCIAS.....	194

## CAPÍTULO IV-ESTUDOS DE AGREGAÇÃO DE *MESO-p*- CARBOXIFENILPORFIRINAS

4.1-PREÂMBULO.....	201
4.2. O FENÓMENO DE AUTO-AGREGAÇÃO E AS PORFIRINAS.....	202
4.3- TÉCNICAS FUNDAMENTAIS DE ESPECTROSCOPIA ÓPTICA NA DETECÇÃO DE AGREGADOS MOLECULARES.....	209
4.3.1- Espectroscopia de UV-vis.....	209
4.3.2- Emissão de fluorescência.....	213
4.3.3- Microscopia de imagem de tempos de vida de fluorescência.....	215
4.3.4- RLS.....	215
4.3.5- Espectroscopia de dicroísmo circular (CD).....	217
4.4. SÍNTESE DE <i>MESO</i> -(4-CARBOXIFENIL)PORFIRINAS.....	217
4.5. ESTUDOS DE AGREGAÇÃO EM SOLUÇÃO.....	220
4.5.1- Espectros de absorção das formas monoméricas.....	220
4.5.2- Estudos de agregação com a porfirina 5,10-bis(4-carboxifenil)- 15,20-difenilporfirina (DiCPP-adj 53).....	222
4.5.2.1. <i>Discussão dos resultados obtidos a pH = 0,8</i> .....	222
4.5.2.2. <i>Discussão dos resultados obtidos a valores de pH entre 2 e 7</i> .....	227
4.5.2.3. <i>Discussão dos resultados obtidos a valores de pH 10 e 12</i> .....	228
4.5.2.4. <i>Determinação dos tempos de vida de fluorescência da porfirina DiCPP-adj 53 a valores de pH 0,8 e 12</i> .....	231
4.5.2.5. <i>Estudos de RLS e de CD</i> .....	233
4.5.3- Estudos de agregação com a porfirina 5,15-bis(4-carboxifenil)-10,20- difenilporfirina (DiCPP-opp 54).....	236
4.5.3.1. <i>Discussão dos resultados obtidos a pH 0,8</i> .....	236
4.5.3.2. <i>Discussão dos resultados obtidos a valores de pH 2 e 5</i> .....	240
4.5.3.3. <i>Discussão dos resultados obtidos a valores de pH entre 7 e 12</i> ....	241
4.5.2.4. <i>Determinação dos tempos de vida de fluorescência da porfirina DiCPP-adj 53 a valores de pH 0,8 e 12</i> .....	245
4.5.3.5. <i>Estudos de RLS e de CD</i> .....	246
4.5.4- Estudos de agregação com a porfirina 5-(4-metoxycarbonilfenil)-	

10,15,20-trifenilporfirina (MCP 52).....	249
4.5.4.1. <i>Discussão dos resultados obtidos a pH 0,8 e a pH 12</i> .....	249
4.6. Estudos de agregação por tempos de vida de fluorescência de imagem microscópica (FLIM).....	252
4.7. DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	254
4.8. CONCLUSÃO.....	260
4.9. PARTE EXPERIMENTAL.....	261
4.10. REFERÊNCIAS.....	263

## ABREVIATURAS

$\delta$	desvio químico em ppm
$\varepsilon$	absortividade molar
$\lambda$	comprimento de onda
$\lambda_{\text{em.}}$	comprimento de onda de emissão
$\lambda_{\text{exc.}}$	comprimento de onda de excitação
$\lambda_{\text{máx.}}$	comprimento de onda para máximos de absorvância
$\eta$	rendimento
$[\text{M}]^+$	ião molecular
$[\text{M}+\text{H}]^+$	ião molecular protonado
A	absorvância
AB	sistema AB
Ar	Arilo
CD	Dicroísmo circular
COSY	espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear
d	duplete
dd	duplo duplete
dt	duplo tripleto
DiCPP-adj	5,10-bis-(4-carboxifenil)-15,20-difenilporfirina
DiCPP-opp	5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-difenilporfirina
DDQ	5,6-Diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMSO- <i>d6</i>	sulfóxido de dimetilo deuterado
equiv.	equivalente molar
ESI	ionização por “electrospray”
FAB	ionização por bombardeamento com átomos rápidos
FLIM	microscopia de tempos de vida de fluorescência
HMBC	RMN: espectro bidimensional de correlação heteronuclear a longa distância
HSQC	RMN: espectro bidimensional de correlação hetenuclear.
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada



<i>J</i>	constante de acoplamento
m	múltiplo
MALDI	Ionização por desorção com laser assistida com matriz (do inglês “Matrix-assisted laser desorption ionization”).
MCP	5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trifenilporfirina
MS	Espectrometria de massa
<i>m/z</i>	razão massa/carga
NOESY	correlação espectroscópica de efeito nuclear de Overhauser
ppm	partes por milhão
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
<i>R<sub>f</sub></i>	factor de retardamento
RLS	dispersão de luz ressonante (do inglês “Resonance light scattering”)
RMN	ressonância magnética nuclear
RMN de <sup>13</sup> C	ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de <sup>1</sup> H	ressonância magnética nuclear de próton
s	singuleto
sl	singuleto largo
S	estado singuleto
t	triplete
T	estado triplete
T. amb.	Temperatura ambiente
TCP	5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina
TMS	tetrametilsilano
TP	5,10,15,20-tetrafenilporfirina
TSPP	5,10,15,20-tetraquis(4-sulfoxifenil)porfirina
UV-vis	espectroscopia de ultravioleta-visível



## INTRODUÇÃO



Desde então, surgiram imensos trabalhos abrangendo temáticas desde a sua síntese e funcionalização, caracterização espectroscópica, aspectos bioquímicos e possíveis aplicações. Cerca de 30 anos após as primeiras publicações, surge pela primeira vez uma série de volumes, intitulada “The Porphyrins” que colige vários destes aspectos.<sup>3</sup> Em 1997, “The Journal of Porphyrins and Phtalocyanines”, uma publicação periódica científica destinada a promover a pesquisa relacionada com porfirinas, ftalocianinas e macrociclos tetrapirrólicos relacionados, vê o seu primeiro volume editado. Já em 2000 surge uma nova série de dez volumes, numa colecção intitulada “The Porphyrin Handbook” seguida de outros dez publicados quatro anos mais tarde.<sup>4</sup> O desenvolvimento de novas técnicas aliado à aplicação de porfirinas e derivados em áreas de pesquisa mais actuais, justifica o aparecimento em 2010 de uma nova edição intitulada “Handbook of Porphyrin Science”.<sup>5</sup>

Este capítulo tem como objectivo introduzir as moléculas sobre as quais incidiram estes estudos. Assim, nele são referidos os principais aspectos relativos à estrutura, propriedades e reactividade das porfirinas e é também feita referência aos métodos usuais de preparação destes macrociclos. Por fim, as potencialidades de aplicação das porfirinas são também abordadas. Além da introdução, esta dissertação apresenta ainda três capítulos adicionais que abordam temas bastante distintos. No segundo capítulo é estudada a reactividade de porfirinas, funcionalizadas com grupos amino, com éteres enólicos cíclicos *via* reacções em dominó e, no terceiro capítulo são descritos os resultados obtidos em estudos de funcionalização de porfirinas com éteres coroa. Por fim, no quarto capítulo são apresentados os resultados obtidos em estudos de agregação de *meso*-(*p*-carboxifenil)porfirinas. Cada um destes capítulos é também iniciado com uma pequena introdução onde são referidos aspectos considerados relevantes.

## **1.2. ESTRUTURA, PROPRIEDADES E REACTIVIDADE**

Os macrociclos tetrapirrólicos, englobam uma vasta gama de compostos cíclicos constituídos por quatro anéis de tipo pirrol. Algumas destas estruturas encontram-se representadas na Figura 2. A designação de porfirinas, clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas, encontra-se relacionada com o grau de insaturação dessas unidades pirrólicas, assim como com a posição relativa da insaturação, caso exista. No caso específico em que essas unidades se apresentam totalmente insaturadas, o macrociclo

tetrapirrólico é designado de porfirina. As clorinas são caracterizadas por apresentarem um dos anéis pirrólicos com dois centros  $sp^3$  e as bacterioclorinas assim como as isobacterioclorinas são definidas estruturalmente pela presença de dois desses anéis com dois centros  $sp^3$ . Nas bacterioclorinas estes centros apresentam-se em posições opostas; já nas isobacterioclorinas, estes encontram-se em posições adjacentes. Por sua vez os corróis são macrociclos com os quatro anéis de tipo pirrol insaturados e ligados entre si por três pontes metínicas e uma ponte directa (Figura 2) e as porfirazinas são também macrociclos tetrapirrólicos mas unidos desta vez por pontes aza.

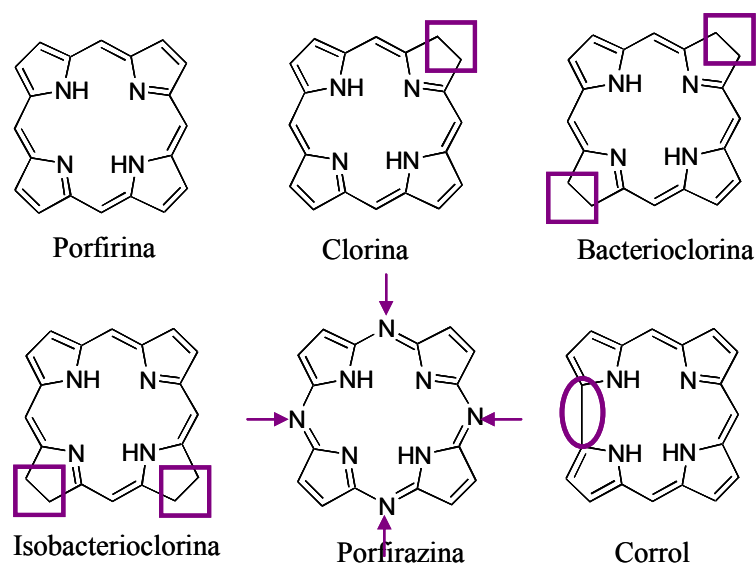


Figura 2- Exemplos de alguns núcleos de macrociclos tetrapirrólicos.

Nesta breve introdução será dada especial atenção às porfirinas por serem as moléculas sobre as quais incidiram os nossos estudos, ainda que sejam referidos, ocasionalmente, outros macrociclos tetrapirrólicos.

### 1.2.1. Sistemas de numeração do núcleo porfirínico

Os sistemas de numeração do núcleo porfirínico actualmente aceites pela comunidade científica são o de Hans Fisher e o proposto pela União Internacional da Química Pura e Aplicada (IUPAC). A primeira sugestão deve-se a Hans Fisher que identificou os anéis de tipo pirrol usando as letras A, B, C e D, numerou as posições  $\beta$ -

pirrólicas de 1-8 e usou as letras gregas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  para designar as pontes metínicas (Figura 3A).

Posteriormente, a IUPAC propôs um sistema de numeração alternativo, no qual todos os átomos de carbono e de azoto que moldam o esqueleto do macrociclo são numerados (Figura 3B). Durante a realização deste trabalho e, sempre que possível, recorreu-se a este sistema de numeração na designação dos derivados apresentados. No entanto, de forma a facilitar a exposição, usa-se por vezes o prefixo *meso* para designar as posições 5, 10, 15 e 20 do sistema IUPAC e também se designam por posições  $\beta$ -pirrólicas as posições 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 e 18 do macrociclo (Figura 3B).

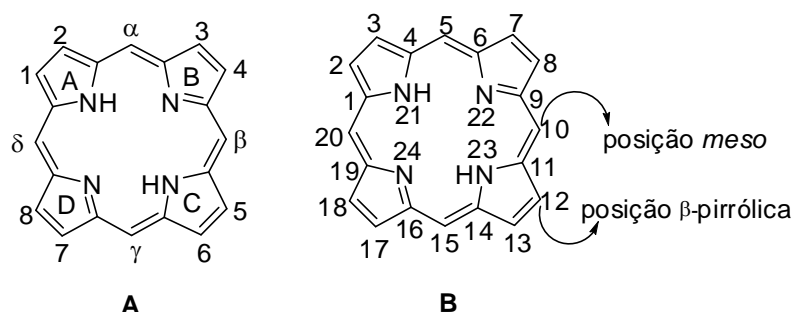


Figura 3- Sistema de numeração proposto por Hans Fisher (A) e pela IUPAC (B) para o núcleo porfirínico.

### 1.2.2. Propriedades físico-químicas

Uma das características mais importantes das porfirinas é a sua aromaticidade; estes macrocilos, têm na sua estrutura vinte e dois electrões  $\pi$ , mas apenas dezoito destes participam directamente no processo de deslocalização (Figura 4).

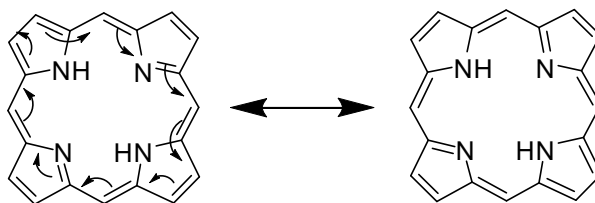


Figura 4- Deslocalização de electrões no núcleo porfirínico.

Devido ao elevado grau de conjugação que apresentam, as porfirinas são compostos altamente corados e fluorescentes, exibindo espectros de absorção e de emissão de fluorescência bastante característicos. As técnicas espectroscópicas de UV-vis e de emissão de fluorescência são técnicas normalmente usadas para a detecção e caracterização destes compostos, e são muito sensíveis a alterações na estrutura do macrociclo e no ambiente circundante. Foram por isso, muito usadas nos estudos de agregação molecular desenvolvidos neste trabalho, e que estão descritos no capítulo IV desta dissertação. Por uma questão de simplicidade, os pormenores relativos aos espectros de UV-vis e de fluorescência típicos de macrociclos porfirínicos estão descritos no capítulo IV.

O carácter aromático do núcleo porfirínico é facilmente comprovado pelos seus espectros de RMN altamente característicos.<sup>6-8</sup> Os sinais gerados pelas ressonâncias dos prótons internos NH surgem em zonas do espectro altamente protegidas (aproximadamente -3 ppm), enquanto os prótons das posições  $\beta$ -pirrólicas e *meso* surgem em regiões altamente desprotegidas (8-11 ppm).

No caso de porfirinas sintéticas, nomeadamente as *meso*-tetra-arilporfirinas, as ressonâncias geradas pelos prótons *o*, *m* e *p* do grupo substituinte arilo surgem na zona aromática entre 6 e 8 ppm, e a presença de grupos dadores ou sacadores de electrões neste substituinte, tem um efeito, respectivamente protector ou desprotector, nas ressonâncias dos prótons deste grupo.<sup>9</sup>

Relativamente aos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos derivados reduzidos, a diminuição de conjugação comparativamente às porfirinas, traduz-se numa diminuição do fluxo da corrente electrónica causando um aumento do desvio químico para o sinal gerado pela ressonância dos prótons internos NH e uma diminuição do desvio químico para o(s) sinal(ais) gerado(s) pela ressonância dos prótons *meso* e  $\beta$ -pirrólicos.

Outra característica importante apresentada pelos macrociclos porfirínicos é o seu comportamento ácido-base. A presença de quatro azotos no interior do macrociclo porfirínico, dois dos quais com capacidade para ganharem prótons em meio ácido, e outros dois com a capacidade de os perderem em condições fortemente alcalinas, justifica o carácter anfotérico deste tipo de macrociclos em solução (Figura 5).<sup>10</sup>



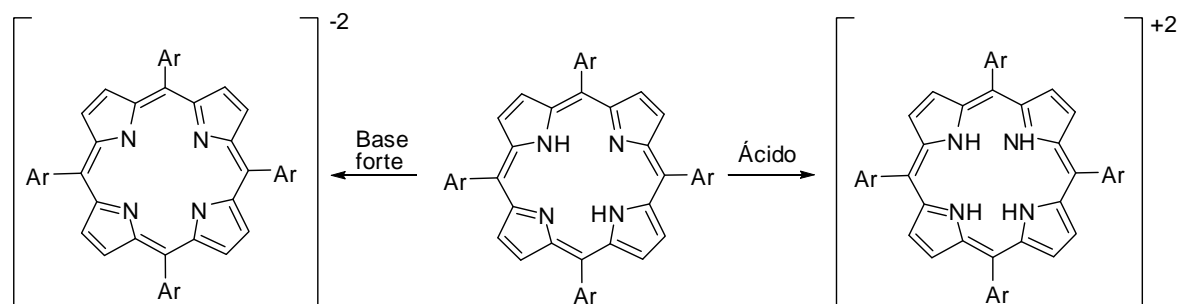


Figura 5- Propriedades ácido-base das porfirinas.

### 1.2.3. Reactividade

De entre um vasto leque de características que torna as porfirinas exemplos únicos de diversidade, destaca-se a sua elevada reactividade. São moléculas grandes, muito estáveis e que apresentam carácter aromático, oferecendo por isso várias possibilidades de funcionalização. Esta enorme versatilidade fomenta o actual interesse de cientistas e investigadores, tornando o estudo da reactividade e funcionalização de porfirinas e derivados, uma linha de investigação sempre actual e inovadora.

Uma reacção que pode ocorrer no interior do macrociclo porfirínico é a reacção de complexação. Estas reacções, que são geralmente quantitativas, ocorrem no interior do macrociclo, que tem uma cavidade central de  $\sim 1.4 \text{ \AA}$ , adequada para um ião metálico 3d. As porfirinas são capazes de formar complexos metálicos através de ligações covalentes com catiões metálicos como o  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$  com orbitais de valência ocupadas ou semi-ocupadas e podem também formar complexos metálicos através de ligações electrostáticas, com metais como o  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Li}^+$ . Este tipo de reacções não só potencia a aplicação das porfirinas e derivados em áreas como a catálise e materiais, como também induz alterações significativas na reactividade do macrociclo face à sua forma livre. Por exemplo, a natureza do metal regula a posição onde ocorrem reacções de substituição electrofílica: se por um lado, catiões metálicos divalentes como o  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  e  $\text{Pd}^{2+}$  aumentam a electronegatividade do anel tornando-o mais susceptível a reacções de substituição electrofílica nas posições *meso*, por outro os metais com estados de oxidação mais elevados como o  $\text{Sn(IV)}$  activam as posições  $\beta$ -pirrólicas para este tipo de substituição.<sup>6</sup> Por outro lado, é aceite que complexos com iões de baixa

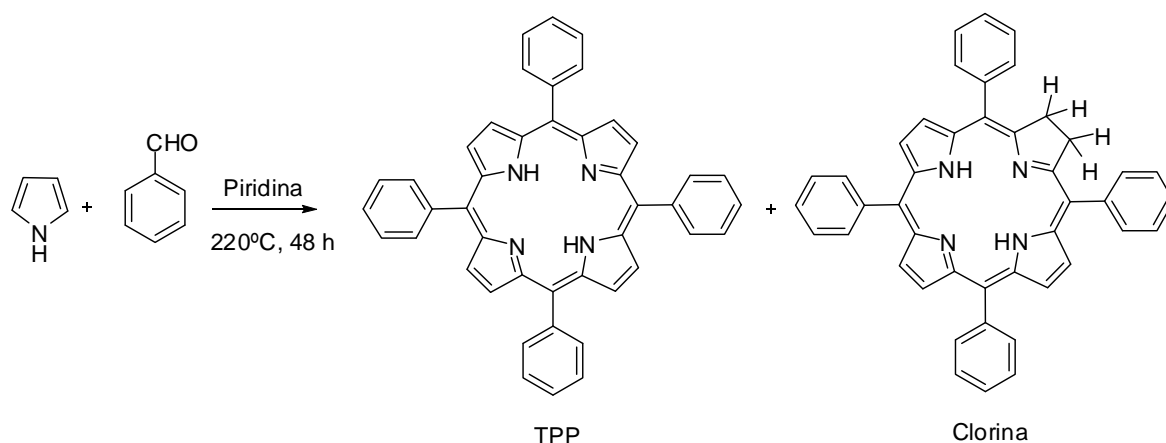
electronegatividade como o  $\text{Mg}^{2+}$  e o  $\text{Zn}^{2+}$ , aumentam a electronegatividade do anel porfirínico, e são indicados para reacções com oxidantes e electrófilos. Já para reacções em condições acídicas, serão mais indicados complexos menos lábeis, como os complexos  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Ni}^{2+}$ .

Relativamente a transformações periféricas, estas podem ocorrer nas posições  $\beta$ -pirrólicas e nas posições *meso*. É de realçar as transformações características de compostos aromáticos, sendo as reacções de halogenação, formilação e nitração alguns exemplos. Nos últimos anos, a possibilidade de usar as porfirinas em reacções de ciclo-adição tem também sido uma via de funcionalização muito estudada pelo nosso grupo e tem-se revelado um método muito eficiente para a preparação de clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas.<sup>11</sup> Nos capítulos seguintes, e sempre que for considerado relevante, serão abordadas algumas destas transformações.

### 1.3. MÉTODOS DE SÍNTESE

Nesta secção são referidas, de forma breve e sucinta, algumas linhas de investigação, reconhecidas como importantes contributos para a síntese total de *meso*-tetra-arilporfirinas simétricas e assimétricas (tabela 1-página 23).

A primeira síntese de macrociclos porfirínicos surge pela mão de Rothmund em 1935.<sup>12</sup> Apesar deste estudo inicial, o mesmo autor descreve pela primeira vez em 1941, a primeira síntese da 5,10,15,20-*meso*-tetrafenilporfirina (TPP), a *meso*-tetra-arilporfirina estruturalmente mais simples.<sup>13</sup> Neste estudo, os autores referem a condensação do pirrol e de benzaldeído em tubos selados e usando piridina como solvente. A reacção decorre a 220°C durante 48 horas, e a TPP precipita durante o arrefecimento e no meio reaccional, sendo obtida com um rendimento de 10%. Segundo este procedimento foi ainda identificada a presença de um contaminante do tipo clorina (Esquema 1).



Esquema 1

Ainda que seja indiscutível o avanço que esta proposta garantiu na química das porfirinas, as condições reacionais adversas (elevadas concentração e temperatura) limitam a sua aplicação.

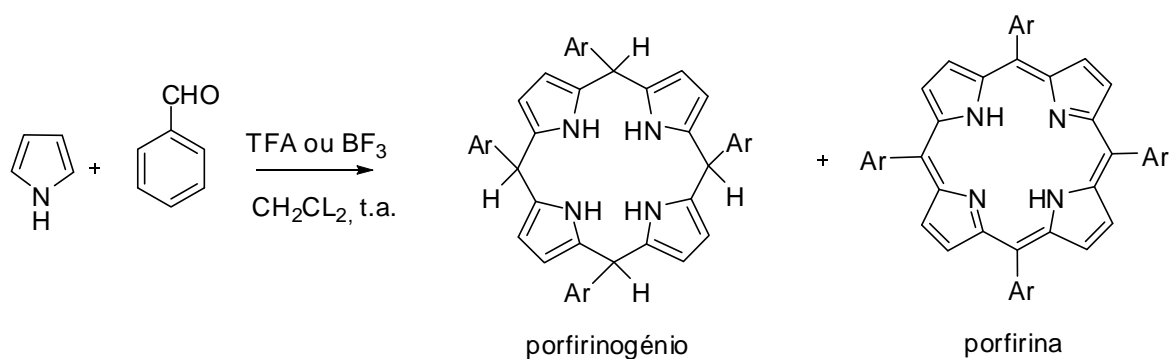
Na década de 60 Adler e Longo<sup>14</sup> desenvolvem um novo método para a preparação desta porfirina, também baseado na condensação do pirrol e do benzaldeído mas em meio ácido (ácido propiónico) e em condições aeróbicas. Esta reacção decorre a refluxo durante apenas 30 minutos. Após um processo de filtração e lavagem com metanol e água, são obtidos cristais de cor púrpura, que os autores descrevem tratar-se de uma mistura, de difícil purificação, da TPP pretendida (20%) e de um contaminante do tipo clorina (3%). Desde então, uma série de *meso*-tetra-arilporfirinas com grupos dadores e sacadores de electrões têm sido preparadas com base nestas metodologias ou segundo pequenas adaptações a estas metodologias.

Em 1974, surge a primeira rota sintética para porfirinas assimétricas, proposta por Ibers e colaboradores.<sup>15</sup> Esta rota baseia-se na metodologia de Adler e Longo, em ácido propiónico, refluxo e durante uma hora. A principal diferença reside no uso de aldeídos com diferentes substituintes em proporções não estequiométricas. Quando a reacção de condensação decorre na proporção de (3:1,5), são obtidas maioritariamente *meso*-tetra-arilporfirinas com três grupos *meso*-fenilo iguais e um diferente. Alguns anos mais tarde, o mesmo grupo de investigação faz uso da mesma estratégia sintética para a formação de uma porfirina com três grupos *meso*-fenilo diferentes.<sup>16</sup>

Mais tarde, Gonsalves<sup>17</sup> e Lindsey,<sup>18,19</sup> propuseram quase em simultâneo, uma nova metodologia para a preparação destes macrociclos, considerando dois passos reaccionais: formação do porfirinogénio e posterior oxidação deste a porfirina.

No método de Gonsalves,<sup>17</sup> a formação do porfirinogénio ocorre por reacção de quantidades equimolares de pirrol e de aldeídos alifáticos em tetracloreto de carbono em ácido trifluoroacético a 60°C e durante dezasseis horas. O porfirinogénio é então isolado e oxidado quimicamente (DDQ ou *p*-cloranil) ou fotoquimicamente.

Em 1987, o grupo de Jonathan S. Lindsey usando também condições reaccionais mais suaves do que os métodos de Rothmund e Adler/Longo, preparou uma bateria de novas *meso*-tetra-arilporfirinas a partir de aldeídos substituídos e sensíveis às condições reaccionais dos métodos anteriores.<sup>18,19</sup> Neste caso, a síntese do porfirinogénio a partir do pirrol e do aldeído pretendido, ocorreu usando TFA ou trifluoreto de boro como catalisadores. A posterior oxidação do porfirinogénio formado, é feita pela adição de quantidades estequiométricas de um agente oxidante como a DDQ ou o *p*-cloranil (Esquema 2). Apesar dos rendimentos obtidos serem mais animadores dos que os descritos por Adler/Longo e por Rothmund, o uso de elevadas quantidades de quinona assim como o processo cromatográfico envolvido, tornam este processo demorado e dispendioso.



Esquema 2

Já em 1991, o grupo de Rocha Gonsalves descreveu a preparação da TPP num só passo reaccional, a partir da reacção de condensação do pirrol e de aldeídos em ácido acético (ou propiónico) e nitrobenzeno.<sup>20</sup> As maiores vantagens deste método são a ausência de clorina como produto final da reacção e a elevada compatibilidade com

diferentes aldeídos, o que levou este mesmo grupo de investigação a estender esta metodologia à preparação de *meso*-tetra-arilporfirinas assimétricas.

Apesar das metodologias sintéticas para a preparação de porfirinas se encontrarem já estabelecidas e descritas há algumas décadas, estes derivados são normalmente obtidos com baixos rendimentos. Recentemente, o desenvolvimento e aplicação de fontes de energia alternativas em síntese orgânica, como a irradiação por microondas, tem aberto novas portas, potenciando a preparação de novas moléculas ou a preparação de moléculas já descritas em menos tempo e por vezes até com melhores rendimentos. A aplicação da da radiação de microondas na síntese de porfirinas foi recentemente descrita na literatura.<sup>11,21,22</sup>

Neste trabalho, o método usado para a síntese de *meso*-tetra-arilporfirinas de partida foi o método descrito por Rocha Gonsalves.

Tabela 1- Condições reacionais de alguns métodos descritos para a síntese de *meso*-tetra-*aril*porfirinas simétricas e assimétricas

Porfirinas simétricas					Porfirinas assimétricas	
	Rothemund	Adler	Lindsey	Gonsalves	Ibers	Gonsalves
Ano	1941	1967	1987	1991	1974	1991
Solvente	Piridina	Ácido propiónico	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ou CHCl <sub>3</sub>	AcOH/C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	Ácido propiónico	AcOH/C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>
Temperatura	220°C	(I) Refluxo	25°C	Refluxo	(I) 141°C	Refluxo
Catalisador	---	Solvente	TFA ou BF <sub>3</sub>	---	Solvente	---
Oxidante	---	O <sub>2</sub>	DDQ ou <i>p</i> -cloranil	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>
Nequív(P:A1: A2)	(1:1:0)	(1:1:0)	(1:1:0)	(1:1:0)	(4:3:1,5)	(4:3:1,5)
Tempo de reacção	48 horas	0,5-1 hora	1 hora	1 hora	1 hora	1 hora
Nº de passos	1	1	2	1	1	1
Purificação	Cristalização	Filtração	Cromatografia	Cristalização	Cromatografia	Cromatografia
Rendimento	<10%	~20%	40%	35%	< 5%	

## 1.4. APLICAÇÕES

Devido às suas propriedades físicas e químicas bastante próprias, as porfirinas (e os seus derivados), são compostos promissores para aplicação em diversas áreas.

O reconhecimento da fotossíntese como um processo altamente eficiente de conversão de energia solar em energia química e do papel crucial que estas moléculas desempenham neste processo, motivou desde cedo vários grupos de investigação na procura de modelos porfirínicos que o mimetizem. A aplicação de porfirinas sintéticas em sistemas de captação e transferência de energia ou transferência electrónica surge então naturalmente como uma das linhas de investigação mais estudadas. A procura de moléculas mais eficientes levou ao acoplamento de outras unidades estruturais a moléculas de porfirinas como por exemplo quinonas, carotenos, fulereno e ftalocianinas.<sup>23-28</sup> Outra aproximação interessante para o estudo destes processos é a formação de oligómeros de porfirinas por meio de ligações não covalentes. A coordenação entre as várias moléculas é a chave desta metodologia. Modelos em forma de estrela,<sup>29</sup> anel,<sup>30-32</sup> dendrímeros<sup>33-35</sup> e arranjos lineares<sup>36,37</sup> encontram-se descritos e muito estudados. A nível da química de materiais, a utilização de porfirinas como catalisadores, sensores químicos, em sistemas optoelectrónicos, como semicondutores e supercondutores também se encontram vastamente descritas na literatura.<sup>38</sup> Outros exemplos como a aplicação de porfirinas em sistemas para óptica não linear,<sup>39-41</sup> e sensores<sup>42</sup> encontra-se também bem documentados na literatura.

Além destas aplicações, o uso das porfirinas em medicina é uma das áreas de maior sucesso. Destaca-se a sua aplicação no tratamento de situações oncológicas, de dermatologia ou ainda de doenças oftalmológicas como a degenerescência macular da retina motivada pela idade.<sup>43-47</sup> De facto, algumas formulações que têm no seu princípio activo compostos de tipo porfirínico, mereceram já a aprovação de vários organismos competentes, para a sua utilização clínica no tratamento de tumores. A primeira formulação usada foi designada por Photofrin e o seu uso clínico foi aprovado pela primeira vez no Canadá, em 1993. Posteriormente, esta formulação foi também aprovada na Holanda, Japão, Estados Unidos, França, Finlândia, Alemanha, Portugal, Inglaterra, e mais recentemente na Itália, Irlanda e Suécia.

Outros fotossensibilizadores exógenos aprovados para uso clínico são baseados em clorinas (Figura 6, *m*-THPC, Foscan) e em texaifirinas (Lutex, Motexafin Lutenuim). Actualmente, outras formulações, baseiam-se na administração de precursores de porfirinas, promovendo a formação endógena do fotossensibilizador porfirínico (Figura 6). Este é o caso das formulações baseadas no ácido  $\delta$ -aminolevulínico (Levulan), precursor da protoporfirina-IX, e os seus ésteres metílico (Metvix), hexílico (Hexvix) e benzílico (Benzvix).

O processo terapêutico, designado por terapia fotodinâmica,<sup>43</sup> tira partido da conhecida acumulação preferencial destes compostos em tecidos neoplásicos, e da acção conjugada destes com o oxigénio e com radiação de comprimento de onda adequado. Em linhas gerais, o processo é iniciado pela administração tópica ou sistémica da porfirina (fotossensibilizador), que após acumulação nos tecidos afectados é irradiada com radiação de comprimento de onda adequado. Seguem-se uma série de processos fotofísicos que culminam na formação de espécies de oxigénio altamente reactivas e citotóxicas, responsáveis pelo desencadeamento de reacções oxidativas de biomoléculas e diversos substratos, provocando a morte das células tumorais. Relativamente aos tratamentos clássicos de situações tumorais, que envolvem situações de cirurgia e radioterapia a PDT oferece algumas vantagens, das quais se destaca o facto desta técnica ser pouco invasiva.<sup>48</sup>

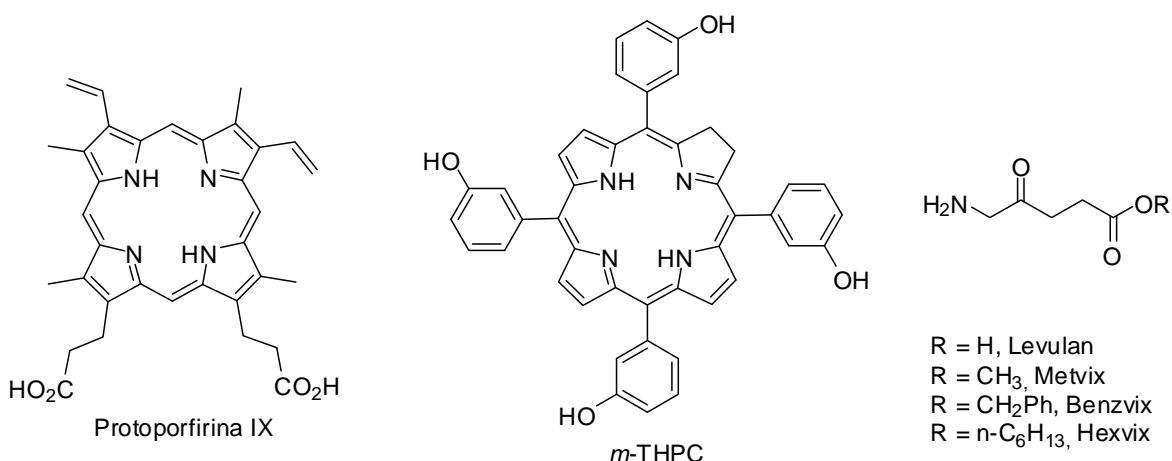


Figura 6- Estruturas de alguns fotossensibilizadores usados em Terapia Fotodinâmica.



As propriedades fotodinâmicas das porfirinas têm também sido estudadas para a sua aplicação na destruição de bactérias,<sup>49</sup> vírus e outros microrganismos, nomeadamente na descontaminação do sangue e dos seus derivados.<sup>50</sup>

## 1.5. REFERÊNCIAS

1. Milgrom, L. R. *The Colours of Life: An Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds*, Oxford University Press: Oxford, UK, **1997**, 1-17.
2. Fisher, H.; Orth, H.; *Die Chemie des Pyrrols*; Akademische Verlagsgesellschaft: Leipzig, **1934**; Vol.1; Fisher, H., Orth, H., *Die Chemie des Pyrrols*; Akademische Verlagsgesellschaft: Leipzig, **1937**; Vol.2 A ; Fisher, H., Stern, A., *Die Chemie des Pyrrols*; Akademische Verlagsgesellschaft: Leipzig, **1940**; Vol.2 B.
- 3 (a) *The Porphyrins*, Dolphin, D. Ed.; Academic Press Inc.: New York, **1978**, Vol. 1-5, (b) *The Porphyrins*, Dolphin, D. Ed.; Academic Press Inc.: New York, **1979**, Vol. 6-7.
4. *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R. Eds, Academic Press: New York, **2000**; Vol. 1-10. *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R. Eds, Academic Press: New York, **2004**; Vol. 11-20.
5. *Handbook of Porphyrin Science*, Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R. Eds, World Scientific Publishing, **2010**, Vol.1-5.
6. Scheer, H.; Katz, J. J. "Porphyrins and Metalloporphyrins", K. M. Smith Ed., Elsevier, Amsterdam, **1975**, cap 10, 399.
7. Medford, C J. "NMR Spectroscopy of Diamagnetic Porphyrins", em *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R. Eds, Academic Press: New York, **2000**; Vol. 5, pg 1.
8. Walker, F. A. "Proton NMR e EPR Spectroscopy of Paramagnetic Metalloporphyrins", em *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R. Eds, Academic Press: New York, **2000**; Vol 5, pg 81.
9. RaeAnne, E.; Mink, L.M.; Marsh, D.F. *J. Chem. Ed.* **1999**, 76, 237.
10. Smith, K. M. *Comprehensive Organic Chemistry-The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, editado por Barton, D.; Ollis, W. D., Pergamon Press, Oxford, **1979**.
11. Cavaleiro, J. A. S.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P.M. S. "meso-Tetraarylporphyrin derivatives: new synthetic methodologies", em *Handbook of Porphyrin Synthesis*, Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. Eds, World Scientific, **2010**, 12, 193.

12. Rothemund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2010.
13. Rothemund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 267.
14. Adler, A.; Longo, F. R.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff L. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 476.
15. Little, R. G.; Anton, J. A.; Loach, P. A.; Ibers, J. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, 343.
16. Little, R. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 129.
17. Gonsalves, A. M. D. R.; Pereira, M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 931.
18. Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4969.
19. Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 827.
20. Gonsalves, A. M. D. R.; Varejão, J. M. T. B.; Pereira, M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 635.
21. Nascimento, B. F. Q.; Pineiro, M.; Gonsalves, A. M. D. R.; Silva, M. R.; Beja, A. M.; Paixão, J. A. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2007**, 11, 77.
22. De Paula, R.; Faustino, M. A. F.; Pinto, D. C. G. A.; Neves, M. G. P. M.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 453.
23. Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Macpherson, A. N.; Lopez, A.; Degraziano, J. M.; Gouni, I.; Bittermann, E.; Seely, G. R.; Gao, F.; Nieman, R. A.; Ma, X. C. C.; Demanche, L. J.; Hung, S. C.; Luttrull, D. K.; Lee, S. J.; Kerrigan, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11141.
24. Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Lee, S. J.; Bittermann, E.; Luttrull, D. K.; Rehms, A. A.; Degraziano, J. M.; Ma, X. C.; Gao, F.; Belford, R. E.; Trier, T. T. *Science* **1990**, 248, 199.
25. SteinbergYfrach, G.; Rigaud, J. L.; Durantini, E. N.; Moore, A. L.; Gust, D.; Moore, T. A. *Nature* **1997**, 385, 239.
26. SteinbergYfrach, G.; Liddell, P. A.; Hung, S. C.; Moore, A. L.; Gust, D.; Moore, T. A. *Nature* **1998**, 392, 479.
27. Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L. *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 2189.
28. Guildi, D. M. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 22.
29. Prathapa, S.; Johnson, T. E.; Lindsey, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7519.
30. Ambroise, A.; Li J.; Yu L.; Lindsey, J. S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2563.
31. Takashi, R.; Kobuke, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2372.

32. Kuramochi, Y.; Satake, S.; Kobuke, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 8668.
33. Choi, M. S.; Aida, T.; Yamazaki, T.; Yamazaki, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3194.
34. Maruo, N.; Uchiyama, M.; Kato, T.; Arai, T.; Akisada H.; Nishino N. *Chem. Commun.* **1999**, 2057.
35. Yeow, E. K. L.; Ghiggino, K. P.; Reek, J. N. H.; Crossley, M. J.; Bosman, A. W.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 2596.
36. Aratani, N.; Suka, O. A.; Kim, Y. H.; Eong, J. D. H.; Kim, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1458.
37. Ogawa, K.; Kobuke, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 4070.
38. *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R. Eds, Academic Press: New York, **2000**; Vol 6.
39. Hosoda, M.; Wada, T. ; Garito, A.F. ; Sasabe, H. *Jpn. J. Appl. Phys.* **1992**, 31, 249.
40. Kumar, R. G.; Ravikanth, M.; Banerjee, S. A.; Sevan, S. *Opt. Comm.* **1997**, 144, 245.
41. Sendhil,K.; Vijayan , C.; Kothiyal, M. P. *Opt. Mater.*, **2005**, 27, 1606.
42. Biesaga, M.; Pyrzynska, K.; Trojanowicz, M. *Talanta*, **2000**, 51, 209.
43. Bonnet, R. *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*, Gordon and Breach Science Publishers, London, **2000**.
44. MacDonald, I. J.; Dougherty, T. J. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2001**, 5, 105.
45. Juarranz, A.; Jaen, P.; Sanz-Rodriguez, F.; Cuevas, J.; González, S. *Clin. Transl. Oncol.* **2008**, 10, 148.
46. Sternberg, E. D.; Dolphin, D. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4151.
47. Pandey, R. K. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, 4, 368.
48. Brown, S.; Brown, E.A.; Walker, I. *Lancet. Oncol.* **2004**, 5, 497.
49. Tomé, J. P. C; Neves, M. G.P. M. S.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Soncin, M.; Magaraggia, M.; Ferro, S.; Jori, G. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6649.
50. De Clercq. E. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002**, 1, 13.

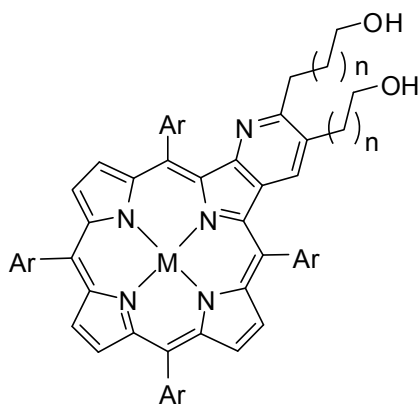
**ESTUDOS DE FUNCIONALIZAÇÃO DE PORFIRINAS VIA REACÇÕES  
EM DOMINÓ**

## 2.1. PREÂMBULO

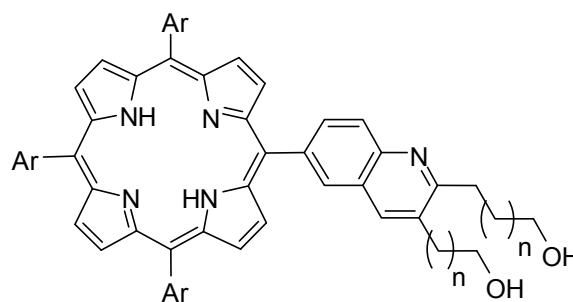
Neste capítulo pretende-se abordar a reactividade de *meso*-tetra-arilporfirinas funcionalizadas com grupos amino nas suas posições  $\beta$ -pirrólicas ou nos grupos *meso*-fenilo, como heterodienos em reacções de Diels-Alder.

A estratégia sintética escolhida baseia-se em reacções em dominó, entre aminas aromáticas com éteres enólicos cíclicos usando triflato de lantânio como catalizador. Nestas reacções, o éter enólico para além de actuar como dienófilo, encontra-se envolvido na formação do heterodieno.

Com base nestas reacções, foram obtidas como produtos principais, novas porfirinas com anéis de piridina fundidos nas posições  $\beta$ -pirrólicas, designadas por pirido[2,3-*b*]porfirinas, e ainda porfirinas com grupo substituintes do tipo quinolina nas posições *meso*, designadas por *meso*-quinolin-6-ilporfirinas (Figura 1).



pirido[2,3-*b*]porfirinas



*meso*-quinolin-6-ilporfirinas

Figura 1

Nesta breve introdução, e com o intuito de realçar as potencialidades de aplicação deste tipo de reacções na química de porfirinas, referem-se em primeiro lugar alguns trabalhos relativos à síntese de compostos orgânicos não porfirínicos, nomeadamente tetra-hidroquinolinas e quinolinas, tendo como metodologia sintética as reacções de Hetero-Diels-Alder.

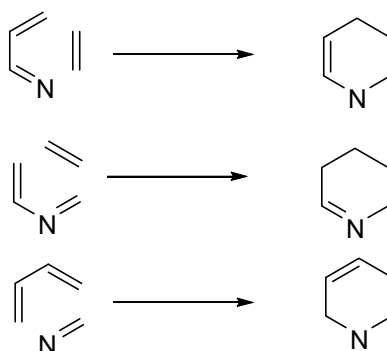
Posteriormente, são apresentados os resultados obtidos nestes estudos, e são mencionados alguns aspectos de relevo considerando a caracterização estrutural dos produtos isolados. A última secção deste capítulo é dedicada à parte experimental, onde

são apresentados em detalhe todos os procedimentos relativos à preparação destes compostos.

### 2.1.1. A reacção de Hetero-Diels-Alder

As reacções de Diels-Alder são reacções que têm sido muito exploradas nos últimos anos por colocarem ao dispor do investigador um meio eficiente para preparar compostos cíclicos com seis ligações. Estas reacções, com um elevado controlo de regio-, diastereo- e enantio-selectividades, também conhecidas por reacções de ciclo-adição  $[4 \pi + 2 \pi]$ , são reacções que requerem a participação de um alceno ou alcino designado por dienófilo, e de um sistema diénico 1,3- conjugado, designado por dieno. Nesta reacção formam-se duas novas ligações  $\sigma$  à custa de duas ligações  $\pi$ .

As reacções de Hetero-Diels-Alder são, de acordo com o sugerido pelo seu nome, reacções de Diels-Alder em que um dos compostos intervenientes, dieno ou dienófilo, possui um heteroátomo na sua estrutura. São inúmeros os exemplos na literatura que descrevem aplicações de reacções de Hetero-Diels-Alder em processos de síntese em que o heteroátomo se encontra no dieno (1-aza-dieno ou 2-aza-dieno) ou ainda no dienófilo (Esquema 1). Alguns destes exemplos encontram-se bem retratados em algumas monografias de revisão.<sup>1-4</sup>



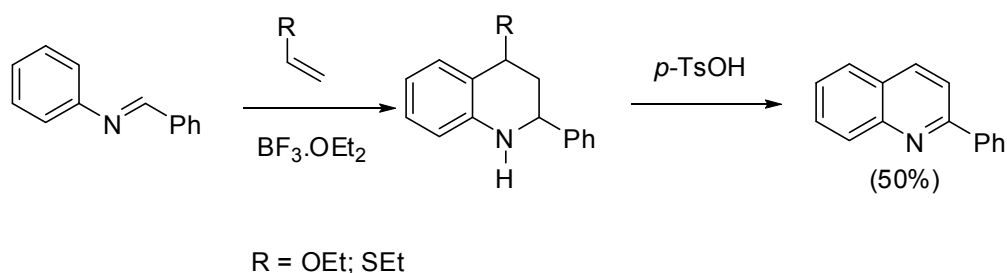
Esquema 1

### 2.1.2. As reacções de Hetero-Diels-Alder na síntese de quinolinas e derivados

A reacção de Hetero-Diels-Alder entre *N*-ariliminhas e diferentes dienófilos, tem sido uma das vias sintéticas de eleição para a síntese de quinolinas e seus derivados. Estes

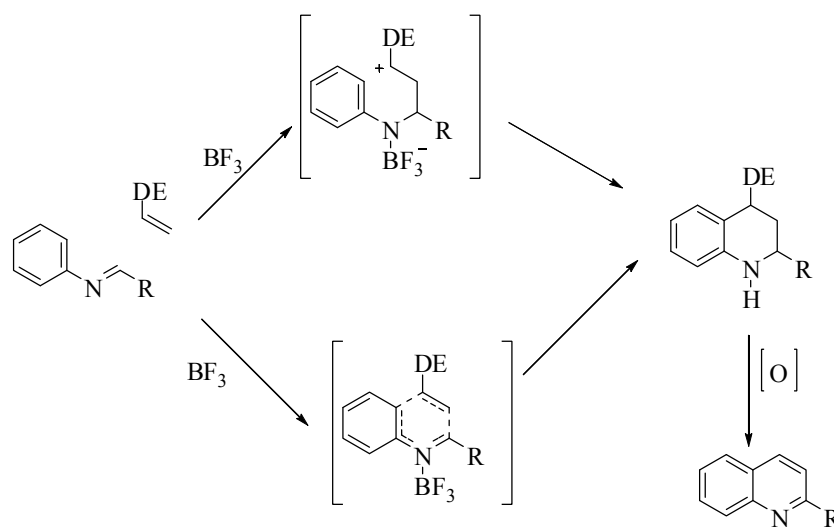
compostos formam uma classe importante de compostos naturais e são reconhecidos por apresentarem actividade biológica bastante significativa contra doenças dos trópicos, das quais são exemplos a malária e a leishmaniose.<sup>5</sup>

A primeira referência à preparação de quinolinas e derivados a partir de reacções de Hetero-Diels-Alder surge em 1963 pela mão de Povarov *et al.*<sup>6,7</sup> Nestes trabalhos, os autores usam *N*-arilaldiminas e diferentes alcenos com grupos dadores de electrões (DE), como reagentes de partida, em reacções catalisadas por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Esquema 2).



Esquema 2

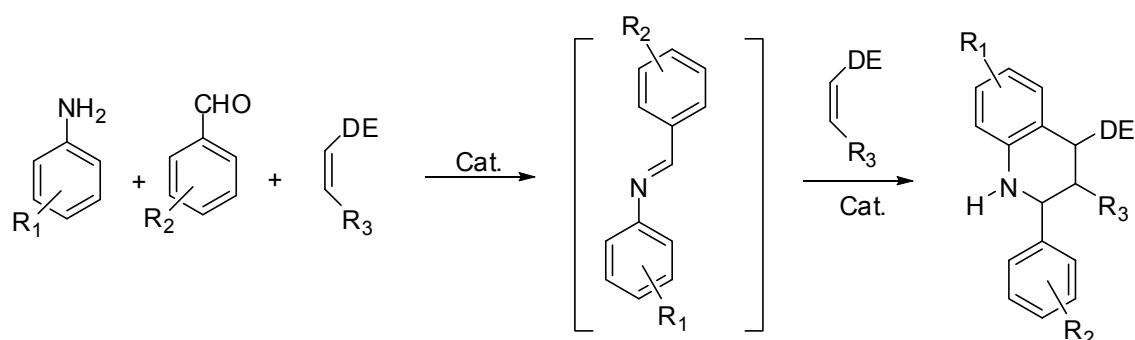
O mecanismo da reacção gera alguma controvérsia e discussão, e conduz ao aparecimento de duas propostas diferentes.<sup>8</sup> Uma delas, tem como base um mecanismo não concertado e justifica a síntese de quinolinas através da formação de um intermediário iónico, que ocorre por ataque nucleofílico do alceno ao grupo imina activado por coordenação com o catalizador. A outra proposta tem como base um mecanismo concertado. O Esquema 3 ilustra ambos os mecanismos propostos.



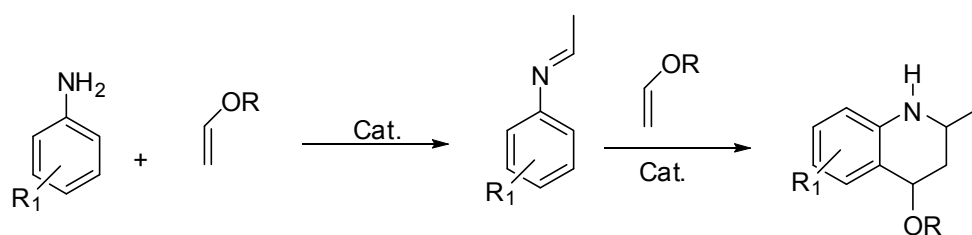
Esquema 3

Dada a importância das quinolinas, as tentativas de optimização desta metodologia, e a procura de outras alternativas, sucedem-se ao longo dos anos.<sup>9</sup> No contexto actual, a procura de novas estratégias sintéticas que sejam eficientes, mais ecológicas e menos dispendiosas, leva ao aparecimento do conceito de reacções do tipo dominó<sup>10,11</sup> Nestas reacções, é essencial que ocorram duas ou mais transformações químicas nas mesmas condições reaccionais, ou seja, é fulcral que uma dada transformação ocorra a partir do produto formado na transformação que a precede, sem que para isso seja necessário efectuar nova adição de reagentes ou de catalisadores.

Esta estratégia, além de muito usada na síntese de produtos naturais, tem sido também considerada na síntese de quinolinas e derivados, maioritariamente segundo duas aproximações distintas: i) a partir de anilinas, benzaldeídos e alcenos ricos em electrões (DE- Esquema 4).<sup>12-15</sup> ii) a partir de anilinas e éteres enólicos (Esquema 5).<sup>16-22</sup> Em ambas os casos, o passo chave da reacção é a formação de uma imina intermediária que reage *in situ* como heterodieno.



Esquema 4



Esquema 5

No primeiro caso, a formação da imina ocorre por reacção da anilina com o aldeído, sendo seguida da reacção de Hetero-Diels-Alder com o respectivo alceno. Já no segundo caso, a formação da imina intermediária ocorre por reacção de condensação entre a anilina



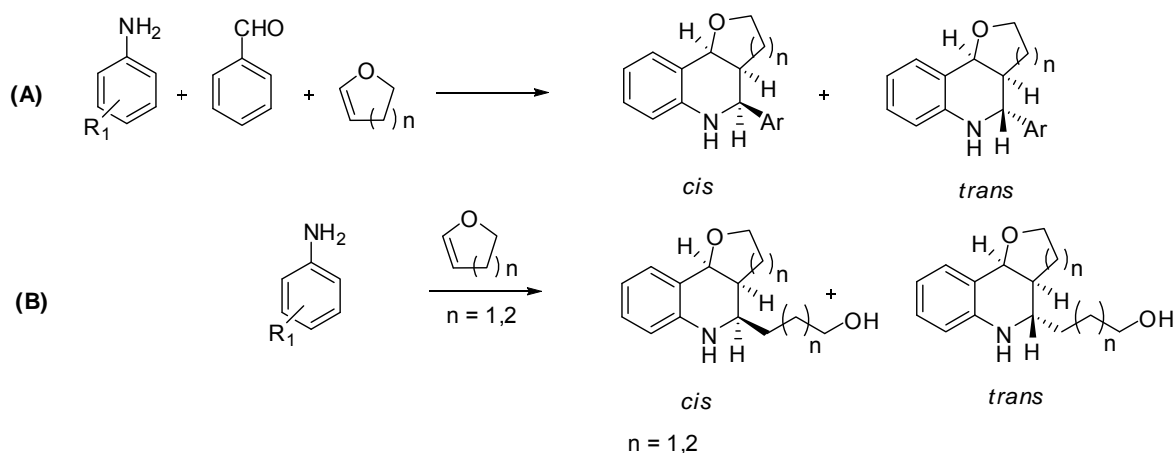
e o éter enólico e, em seguida, a imina reage como heterodieno segundo uma reacção de Hetero-Diels-Alder, com outra molécula de éter enólico.

Os ácidos de Lewis clássicos ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{TiCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{InCl}_3$ , entre outros) e os triflatos de lantanídeos [ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ ] têm sido considerados catalisadores eficientes nestas reacções. Apesar do uso de ácidos de Lewis permitir a síntese de tetra-hidroquinolinas em condições suaves e com rendimentos razoáveis, a instabilidade destes catalisadores na presença de água surge como uma das maiores dificuldades para a sua aplicação. Os ácidos de Lewis reagem rapidamente com a água, pelo que a sua presença, mesmo que em pequenas quantidades desencadeia a sua desactivação ou até mesmo a sua decomposição. Esta limitação é ainda mais significativa nestas reacções, uma vez que a imina intermediária é formada por desidratação do produto resultante da condensação entre o aldeído e a amina. Também o facto destes ácidos estabelecerem ligações fortes de coordenação aos átomos de nitrogénio, presentes tanto no reagente como no produto da reacção, impossibilita a sua utilização em quantidades catalíticas, pelo que normalmente é descrito o seu uso estequiométrico.

Estes problemas são contornados pela descoberta da estabilidade dos triflatos de lantanídeos na presença de água.<sup>23</sup> Em 1994, Kobayashi demonstra que triflatos de lantanídeos como o  $\text{Ln}(\text{OTf})_3$  e o  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  não só activam aldeídos como são também eficientes na activação de iminas.<sup>23,24</sup> Paralelamente, o grupo de investigação de Fujiwara<sup>25</sup> estuda uma variante da reacção de Povarov e descreve a eficiência catalítica de diversos triflatos de lantanídeo [ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{La}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Y}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ] em reacções de cicloadição [4 + 2] de *N*-arilaldiminas, contendo grupos dadores e sacadores de electrões, com éteres vinílicos. A análise deste trabalho de Fujiwara deixa-nos ainda a noção da superioridade do uso destes catalizadores face aos tradicionais ácidos de Lewis, dado que, e ao contrário dos últimos, a reactividade das *N*-arilaldiminas não é afectada pela presença de grupos sacadores de electrões na sua estrutura, ocorrendo a formação das respectivas quinolinas também com bons rendimentos. Poucos meses separam esta descoberta da publicação do primeiro estudo da eficiência catalítica de dois destes triflatos [ $\text{Ln}(\text{OTf})_3$  e  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ] na formação de derivados do tipo tetra-hidropiridina e tetra-hidroquinolina, a partir da abordagem de reacções em dominó envolvendo três componentes: benzaldeídos, anilinas e alcenos ou dienos.<sup>24</sup>

Outros autores ainda, descrevem a formação de derivados de quinolinas, a partir de anilinas, na ausência de catalisador. Por exemplo, Di Salvo *et al*, descrevem o uso de hexafluoropropanol como solvente<sup>26</sup> enquanto que Yadav promove o uso de líquidos iônicos.<sup>16</sup>

As pirano e as furoquinolinas são também derivados de quinolinas com grande interesse farmacológico. Face a este interesse, as reacções em dominó envolvendo duas e três componentes foram estendidas aos éteres enólicos cíclicos 2,3-di-hidrofurano ou o 3,4-di-hidro-2*H*-pirano. Quando estes éteres são usados como dienófilos (ou ainda para gerar a imina) são obtidos compostos heterocíclicos com três anéis fundidos, do tipo dos representados no Esquema 6.



Esquema 6

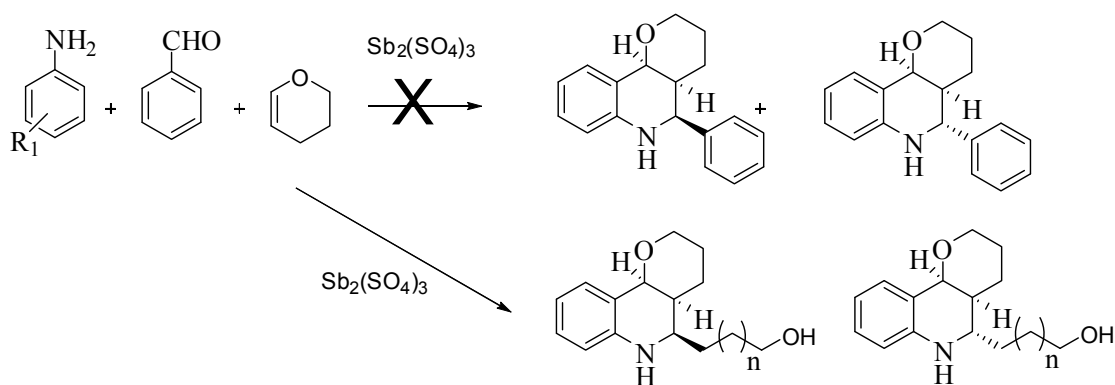
Nestas reacções de Hetero-Diels-Alder, a diastereosseletividade é controlada pelo tipo de estratégia escolhida, pelo tipo de catalizador usado e pelos efeitos electrónicos dos substituintes no dieno e no dienófilo. Seguem-se apenas alguns exemplos que ilustram este facto.

Nagaiah *et al*,<sup>15</sup> descrevem o uso de PMA (ácido fosfomolibdínico) como catalisador em reacções envolvendo três componentes (Esquema 6-A) e verificaram neste caso a formação preferencial do isómero *trans*. O uso de anilinas substituídas com grupos dadores/sacadores de electrões e a natureza do éter enólico cíclico não têm, neste caso, influência na reactividade.

Por sua vez, Zhang *et al*<sup>27</sup> descrevem o uso de  $\text{InCl}_3$  em reacções onde intervêm apenas dois componentes (Esquema 6-B) e verificaram que a formação preferencial de um dos isómeros, o isómero *cis*, ocorre apenas quando se usam anilinas não substituídas ou substituídas com grupos dadores de electrões. Neste estudo, os autores verificaram também que o éter enólico mais reactivo é o 2,3-di-hidrofurano e que este é também mais selectivo para o isómero *cis*.

Dois estudos relativamente recentes referem também o uso de  $\text{I}_2$  como catalisador, em reacções que envolvem dois<sup>22</sup> e três<sup>28</sup> e componentes (Esquema 6). Em ambos os casos, anilinas não substituídas ou substituídas com grupos dadores de electrões são as mais reactivas. No entanto, apesar do isómero *trans* ser obtido preferencialmente segundo ambas as metodologias, a razão *trans/cis* é superior quando estão presentes três componentes.

Um resultado bastante interessante neste tipo de reacções, foi obtido por Goudar e colaboradores,<sup>29</sup> enquanto realizavam estudos de síntese de derivados de quinolina envolvendo diferentes anilinas, benzaldeído e DHP, na presença de  $\text{Sb}_2(\text{SO}_4)_3$  como catalisador. Os resultados demonstraram que, na presença deste catalisador, não ocorre reacção com o benzaldeído. De facto, a amina reage mais rapidamente com o DHP, originando os produtos típicos de uma reacção em dominó segundo a abordagem que envolve apenas estes dois reagentes (Esquema 7).



Esquema 7

Outras alternativas, baseadas no cloreto de índio(III) foram descritas por Chen e colaboradores.<sup>30</sup> Neste trabalho, foram preparadas tetra-hidroquinolinas, a partir de uma reacção em dominó entre o 2,3-di-hidrofurano e vários nitrobenzenos. Aqui, o índio(III)

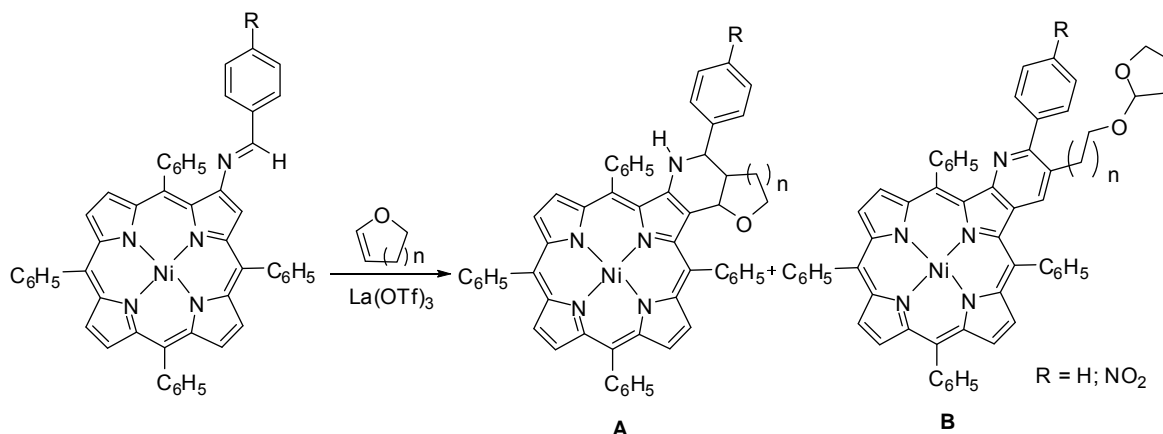
tem um papel importante na redução do grupo nitro a amino e também na formação da imina e na reacção de Hetero-Diels-Alder. De uma forma geral, os rendimentos são inferiores aos obtidos para o mesmo tipo de reacções quando se usam anilinas como reagentes de partida, e os isómeros *cis* e *trans* são obtidos em quantidades bastante comparáveis.

### 2.1.3. A reacção de Hetero-Diels-Alder na funcionalização de porfirinas

A reacção de Diels-Alder é uma das ferramentas de funcionalização de macrociclos porfirínicos que tem sido bastante estudada nos últimos anos pelo grupo de investigação de Química Orgânica da Universidade de Aveiro para a preparação de derivados de tipo clorina, bacterioclorina e isobacterioclorina. Estes estudos tiveram início nos finais da década de 90, quando este grupo demonstrou, pela primeira vez, que *meso*-tetra-arilporfirinas reagem como dienófilos na presença de dienos reactivos.<sup>31-33</sup> Pouco depois, é também descrita a participação de porfirinas como dipolarófilos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar.<sup>34</sup> Mais recentemente, este grupo estendeu ainda a aplicação de algumas destas metodologias sintéticas a outros macrociclos tetrapirrólicos, os corróis.<sup>35</sup> Cabe ainda citar monografias de revisão<sup>36-39</sup> e um capítulo de um livro<sup>40</sup> que abordam este assunto em pormenor.

Apesar dos vários trabalhos descritos sobre esta matéria, a funcionalização de *meso*-tetra-arilporfirinas segundo reacções de Hetero-Diels-Alder tem sido pouco estudada. Contudo, existem dois trabalhos publicados que referem a participação de porfirinas como heterodienos (dois dos electrões do sistema  $\pi$  da porfírina fazem parte do dieno e participam directamente na reacção) ou ainda como substituinte do heterodieno, em reacções com dienófilos ricos em electrões e catalisadas por  $\text{La}(\text{OTf})_3$ .

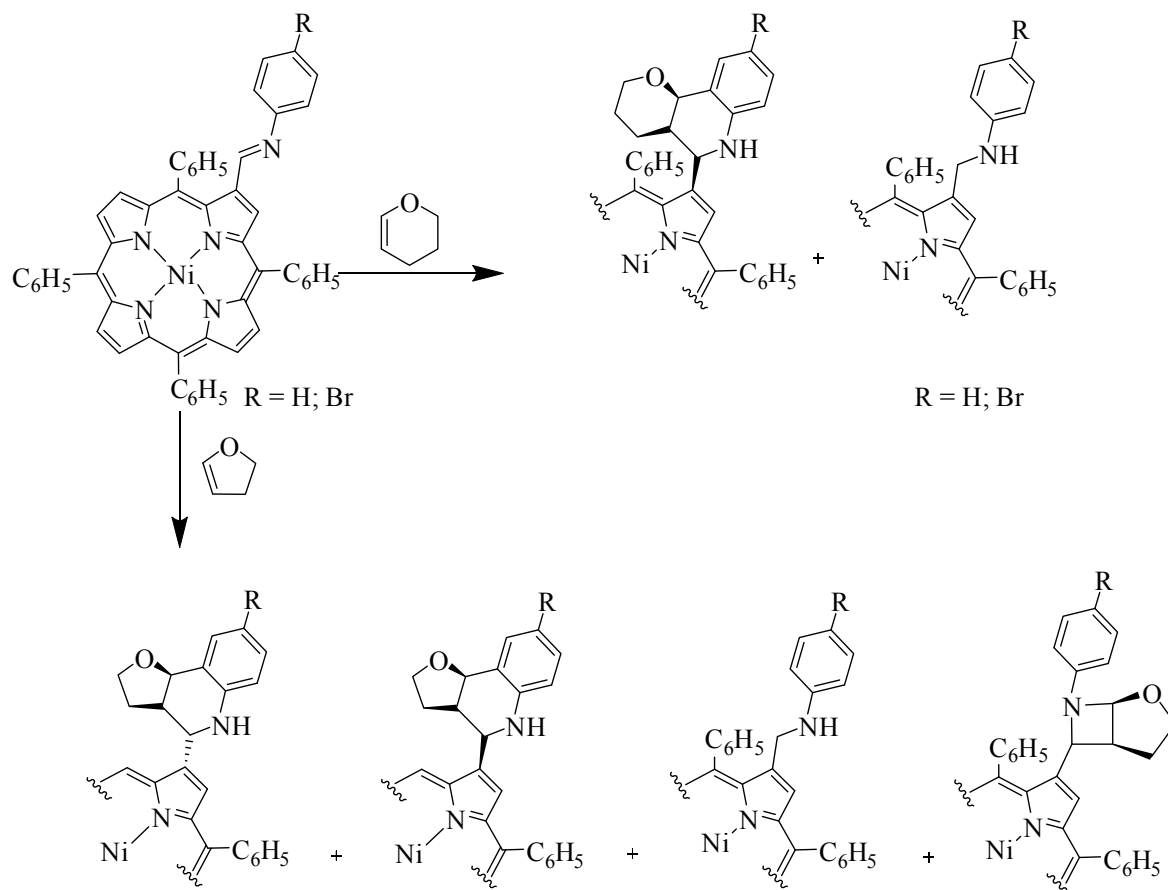
Em 2002, é descrita pela primeira vez, a participação de porfirinas como heterodienos.<sup>41,42</sup> Neste trabalho, o heterodieno é uma  $\beta$ -iminoporfirina preparada previamente por reacção da 2-aminoporfirina com benzaldeídos na presença de triflato de lantânio(III) como catalizador.



Esquema 8

Os produtos maioritários da reacção deste heterodieno com o 2,3-di-hidrofurano e com o 3,4-di-hidro-2*H*-pirano são as pirido[2,3-*b*]porfirinas representadas no Esquema 8. Neste caso, a natureza do éter enólico tem uma influência marcada na estereoquímica da tetra-hidropiridina também obtida (Esquema 8-A). Enquanto que da reacção com o 3,4-di-hidro-2*H*-pirano se obteve apenas o isómero *trans*, da reacção com o 2,3-di-hidrofurano é obtida a mistura dos isómeros *cis* e *trans*, sendo o isómero *cis* o obtido preferencialmente.

Mais tarde, em 2004, os mesmos autores descrevem também a formação de porfirinas funcionalizadas na posição β-pirrólica com tetra-hidroquinolinas através de reacções de Hetero-Diels-Alder catalisadas por La(OTf)<sub>3</sub>.<sup>43</sup> Neste caso, o macrociclo porfirínico é um substituinte do sistema diénico e não participa directamente na reacção. Para ambos os dienófilos testados formam-se, além dos aductos [4 + 2] de Diels-Alder (exclusivamente *cis* na presença de 3,4-di-hidro-2*H*-pirano e maioritariamente *cis* na presença de 2,3-di-hidrofurano), um derivado do tipo amina. Na presença de 2,3-di-hidrofurano ocorre também a formação de um aducto [2 + 2] do tipo azetidina (Esquema 9).



Esquema 9

Numa tentativa de tirar partido da experiência do grupo na funcionalização de porfirinas segundo reacções de Diels-Alder, decidiu-se estudar a reactividade de aminoporfirinas com éteres enólicos cíclicos em reacções do tipo dominó. Para tal, foi seguido um procedimento que envolve apenas dois componentes, aminoporfirinas e éteres enólicos cíclicos, na presença de um catalizador. Foram usadas como porfirinas de partida e precursoras do intermediário imínico, as 2-amino-*meso*-tetra-arylporfirinas de tipo A (Figura 2), com grupos fenilo com diferentes características electrónicas, e ainda as *meso*-amino-tetra-arylporfirinas de tipo B (Figura 2). Como precursores do intermediário imínico e também como dienos foram usados o 2,3-di-hidrofurano e o 3,4-di-hidro-2*H*-pirano (Figura 2- C e D). Por fim, o triflato de lantânio(III), foi o catalisador escolhido dentro da classe dos triflatos de lantanídeos.

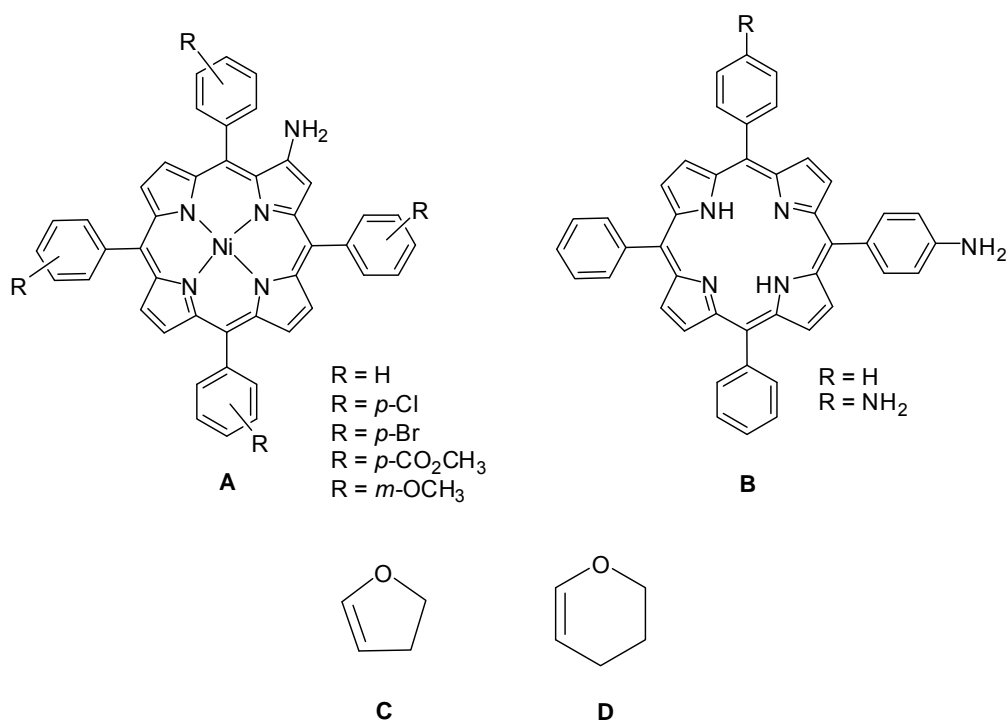


Figura 2- Derivados porfirínicos e éteres enólicos cíclicos seleccionados para o estudo.

As amino-*meso*-tetra-arilporfirinas, são porfirinas que, pelas potencialidades de funcionalização do grupo amino, são muito usadas pelos químicos de porfirinas como precursores de diversos compostos. Assim, a metodologia de síntese destas porfirinas encontra-se bem estabelecida. No entanto, referem-se em seguida alguns aspectos relativos à preparação das porfirinas seleccionadas para o estudo.

## 2.2. SÍNTESE DE PORFIRINAS PRECURSORAS

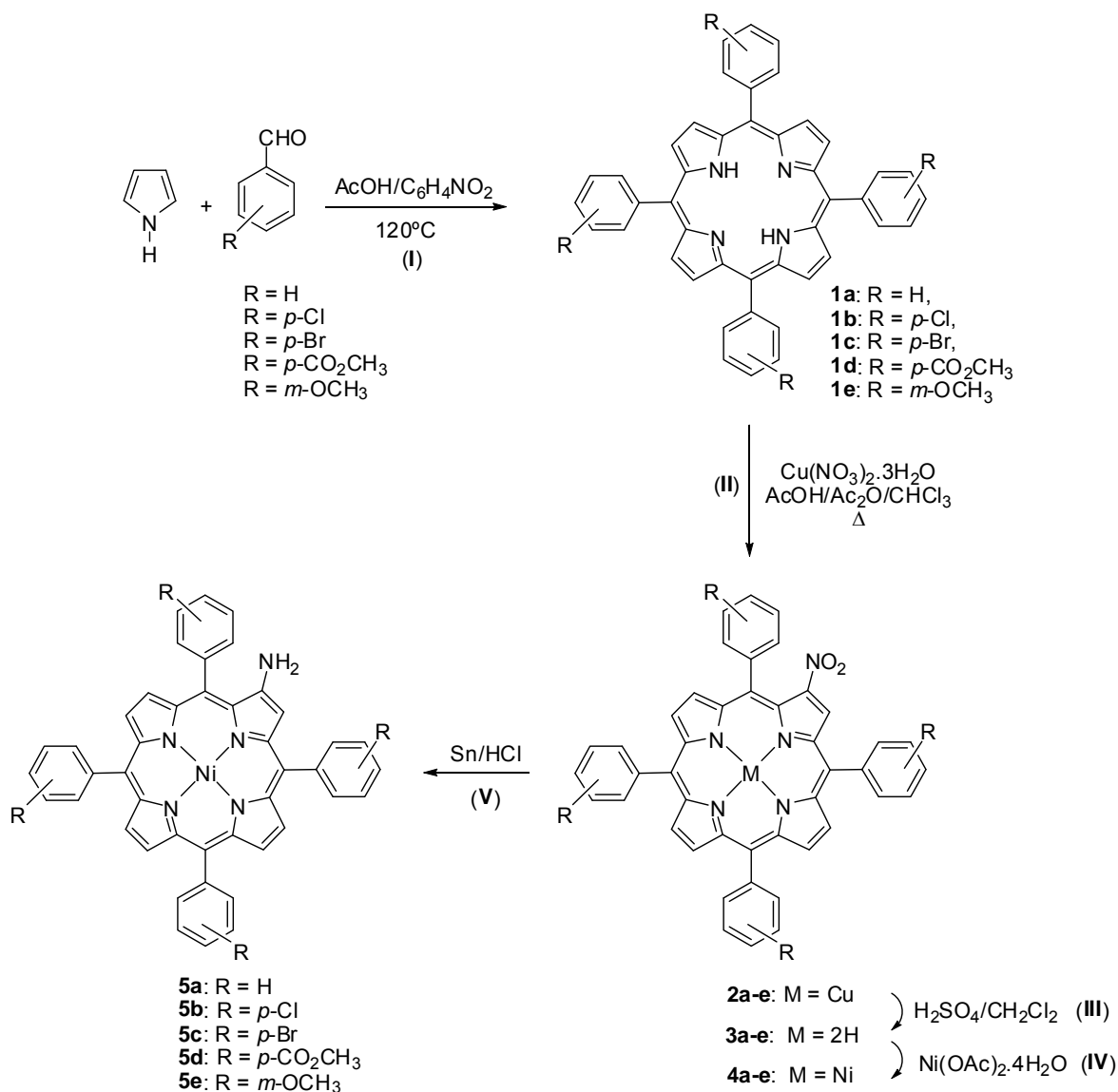
As porfirinas são compostos aromáticos e, como tal, participam em reacções típicas destes compostos. As usadas neste trabalho como ponto de partida para os estudos propostos, os complexos de níquel de 2-amino-*meso*-tetra-arilporfirinas (**5a-e**, Esquema 10), a 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**7a**, Esquema 11) e a 5,10-bis(4-aminofenil)-10,15-difenilporfirina (**7c**), são preparadas de acordo com os métodos clássicos de aminação de compostos aromáticos que envolvem primeiro a nitração da *meso*-tetra-arilporfirina seguida da redução do grupo nitro a amino.

Contudo, e considerando a estrutura do macrociclo porfirínico, a nitração pode ocorrer nas posições  $\beta$ -pirrólicas e/ou nas posições *meso*, e só será selectiva em condições experimentais específicas. Assim, os procedimentos experimentais de preparação de nitroporfirinas nas posições *meso* e nas posições  $\beta$  são necessariamente diferentes e serão descritos em separado.

#### ***2.2.1- Síntese dos complexos de níquel(II) das 2-amino-meso-tetra-arilporfirinas 5a-e***

A metodologia sintética usada para a preparação de complexos de níquel(II) das 2-amino-5,10,15,20-*meso*-tetra-arilporfirinas **5a-e** encontra-se sumariada no Esquema 10.





Esquema 10

Sabe-se que a complexação de macrociclos porfirínicos com metais como o cobre (II), o níquel(II) e o paládio(II) promove a nitração regioselectiva das posições β-pirrólicas.<sup>44</sup> Considere-se, por exemplo, a preparação da porfirimina 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirimina **5a**. Em primeiro lugar foi efectuada a síntese da TPP (**1a**) por condensação do pirrol com o benzaldeído na presença de ácido acético e de nitrobenzeno, a refluxo e durante 1 hora (Esquema 10, processo I).

A TPP (**1a**) é obtida pura directamente do meio reaccional, com um rendimento de 20%, por cristalização com metanol e posterior filtração. Uma vez preparada a porfirina de partida TPP, efectuou-se a sua reacção com nitrato de cobre tri-hidratado numa mistura de clorofórmio, ácido acético e anidrido acético. Nesta reacção ocorre primeiro a complexação da porfirina com o cobre, seguindo-se a nitração de uma das posições  $\beta$ -pirrónicas.

Sob o ponto de vista mecanístico, a espécie electrofílica, o catião nitroílo ( $\text{NO}_2^+$ ), é formado por reacção do anidrido acético com o nitrato, em meio ácido.<sup>45</sup> Uma vez formada a espécie electrofílica, ocorre o ataque do reagente electrófilo ao anel, segundo uma reacção de substituição aromática electrofílica, formando o derivado pretendido mononitrado na posição  $\beta$ -pirrónica (Esquema 10, processo II).

A redução do grupo nitro ao grupo amino poderia ser já efectuada neste ponto. Contudo, o produto final seria o complexo de cobre da 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e, sendo este um metal paramagnético, impossibilitaria a sua caracterização por RMN. Esta limitação é facilmente ultrapassada por troca do metal coordenado, segundo procedimentos de descomplexação seguida de complexação com um metal adequado (Esquema 10-processos III e IV). A descomplexação do macrociclo é promovida em meio ácido, seguindo-se após os procedimentos de neutralização e extracção com clorofórmio, a reacção de complexação com o níquel(II) numa mistura de clorofórmio e metanol. Por fim, procede-se à redução do grupo nitro a amino. A reacção de redução ocorre eficientemente em  $\text{Sn}/\text{HCl}$  /ultrasons,<sup>46</sup>  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$ ,<sup>47</sup>  $\text{NaBH}_4\text{-Pd/C}$ ,<sup>48</sup> formato de amónia-  $\text{Pd/C}$ <sup>46</sup>,  $\text{Zn}/\text{HCOONH}_4$ ,<sup>49</sup> ou ainda em  $\text{Sn}/\text{HCl}$ .<sup>46</sup> Neste trabalho, a redução foi efectuada usando Sn em ácido clorídrico concentrado (Esquema 10- processo V).

Esta metodologia foi também estendida a outras *meso*-tetra-arilporfirinas **1b-e** contendo grupos arilo com diferentes características electrónicas. Apesar dos processos de troca de metal e de redução do grupo nitro (Esquema 10- processos III-V) terem ocorrido de forma bastante semelhante para todas as porfirinas, o processo de nitração apresenta diferenças mensuráveis, relacionadas com as características electrónicas dos substituintes (Tabela 1): enquanto que a nitração da porfirina TPP (**1a**) ocorre por adição de 2,6 equivalentes de agente nitrante, a 30°C e durante cerca de 32 horas, nestas condições experimentais e para as porfirinas **1b-d**, verifica-se por TLC a formação de dois compostos

em quantidades iguais: um de cor rosa, menos polar e que corresponde ao complexo de cobre do reagente de partida e outro, de cor verde, mais polar, e que corresponde à 2-nitroporfirina pretendida. Perante esta realidade, repetiu-se a reacção, para cada uma das porfirinas, usando uma maior quantidade de agente nitrante (5,2 equivalentes), mas em nenhum dos casos se verificou alteração do resultado final. No entanto, quando se efectuaram adições sucessivas de 2,6 equivalentes de nitrato de cobre (com uma hora de intervalo), as reacções evoluíram bastante mais rapidamente e após 4 horas de reacção, a refluxo, foram obtidos os derivados **2b-d** com rendimentos razoáveis (Tabela 1). Estes resultados mostram que, nas mesmas condições experimentais, as porfirinas substituídas com grupos *meso*-fenilo que contêm grupos sacadores de electrões são menos reactivas para reacções de substituição aromática electrofílica do que a TPP.

Apesar dos vários passos reaccionais envolvidos, a preparação de 2-amino-*meso*-tetra-arilporfirinas segundo este procedimento, e a sua posterior utilização como material de partida é um processo viável experimentalmente, na medida em que as reacções de descomplexação e de complexação (Esquema 10- processos III e IV) envolvem metodologias simples, rápidas e que ocorrem normalmente com rendimentos quantitativos. Para estes procedimentos não são efectuados quaisquer processos de purificação e os respectivos produtos são obtidos puros apenas por cristalização. Além disso, os processos de nitração/redução também ocorrem com rendimentos bastante razoáveis (Tabela 1).

Tabela 1- Condições reaccionais usadas na reacção de nitração das porfirinas **1a-e** e rendimentos obtidos nas reacções de nitração ( $\eta_{\text{nit.}}$ ) e de redução ( $\eta_{\text{red.}}$ ) do grupo nitro a amino.

Porfirina	Condições reaccionais de nitração			$\eta_{\text{nit.}}(\%)$	$\eta_{\text{red.}}(\%)*$
	Nº equivalentes	Temperatura	Tempo (h)		
	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	(°C)			
<b>1a</b>	2,6 eq.	30°C	32	60%	70%
<b>1b</b>	7,8 eq.	Refluxo	4	77%	68%
<b>1c</b>	7,8 eq.	Refluxo	4	65%	71%
<b>1d</b>	7,8 eq.	Refluxo	4	75%	85%
<b>1e</b>	2,6 eq.	30°C	30	64%	71%

\* Rendimento global dos processos de descomplexação, complexação e redução.

As estruturas das porfirinas precursoras **1a-e** foram confirmadas por comparação por TLC com amostras destas porfirinas existentes no laboratório. A estrutura das porfirinas intermediárias **2a-e** e **4a-e** foi confirmada por técnicas de espectrometria de massa em FAB<sup>+</sup> ou espectrometria de massa de alta resolução. Já a caracterização estrutural das porfirinas **5a-e** foi efectuada por RMN de <sup>1</sup>H e por espectrometria de massa em MALDI. Os pormenores relativos à caracterização estrutural destes compostos são apresentados na secção experimental e encontram-se de acordo com os descritos na literatura para este tipo de compostos.

### 2.2.2. Síntese das meso-(4-aminofenil)porfirinas **7a** e **7c**

A síntese de meso-tetra-arilporfirinas com a função amino nos grupos meso pode ocorrer segundo duas estratégias diferentes: ou directamente a partir da condensação de nitrobenzaldeído e de benzaldeído em proporções adequadas<sup>50</sup> ou a partir da nitração regioselectiva da TPP.

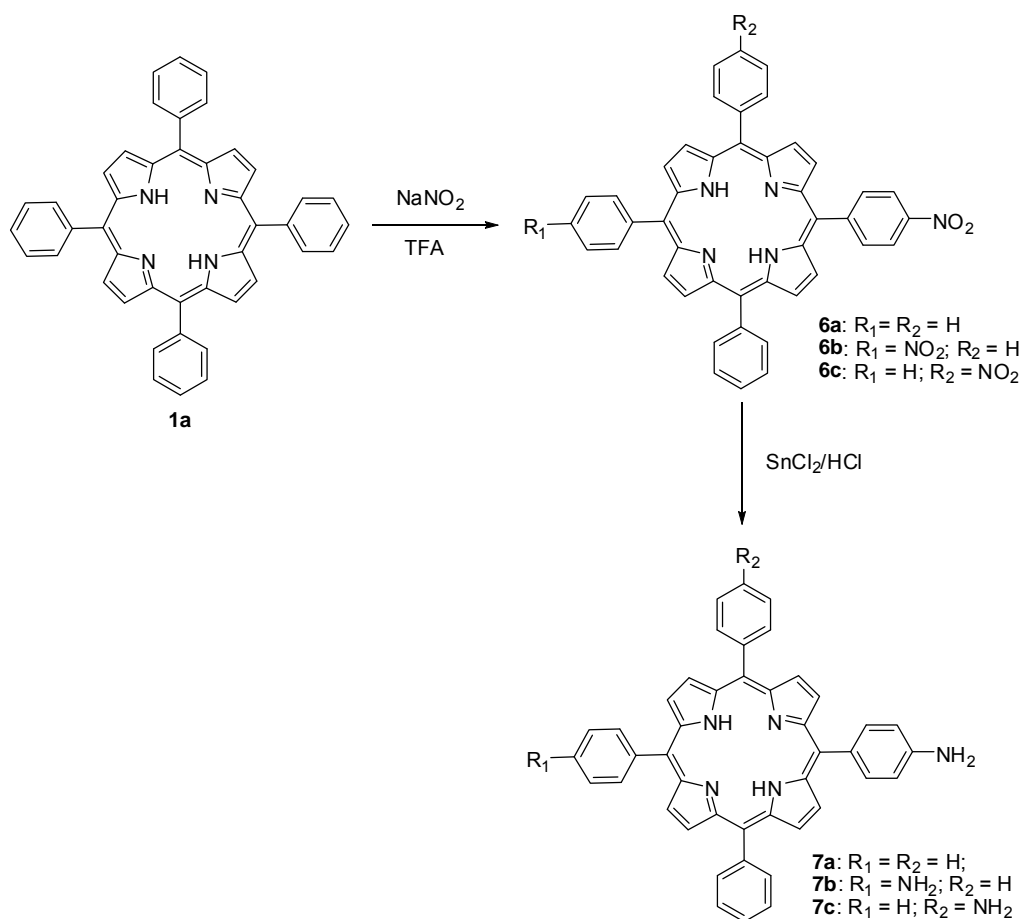
Apesar da síntese directa ter sido o primeiro procedimento encontrado para a preparação destas porfirinas, o baixo rendimento obtido (~3%) associado a um processo de separação difícil, contribui para que rapidamente o processo de nitração regioselectiva da TPP se torne o favorito.

Os procedimentos de mono- e de di-nitração ocorrem em condições ácidas fortes e usando a forma livre da TPP. Nestas condições, forma-se a espécie dicatiónica e consequentemente o núcleo do macrociclo encontra-se desactivado para as reacções de substituição nucleofílica nas posições β-pirrólicas.

De entre os vários agentes nitrantes conhecidos, o ácido nítrico concentrado surge na literatura como um agente nitrante eficiente e selectivo para estas posições.<sup>51,52</sup> Contudo, são obtidos melhores rendimentos quando a reacção de nitração da TPP decorre numa mistura de ácido nítrico e ácido acético ou ácido nítrico e ácido sulfúrico (74%).<sup>53</sup> Recentemente, Luguya e colaboradores descreveram a utilização de nitrito de sódio e ácido trifluoroacético (TFA) como uma excelente alternativa para a nitração regioselectiva dos grupos fenilo da TPP.<sup>54</sup> Este foi o procedimento usado, durante este trabalho, para a síntese da 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**7a**) e da 5,10-bis(4-aminofenil)-15,20-

difenilporfírina (**7c**), segundo a sequência reaccional que se encontra representada no Esquema 11.

Neste procedimento, a extensão da nitração é controlada tanto pela quantidade de nitrato de sódio adicionada como pelo tempo da reacção: a adição de 1,8 equivalentes de  $\text{NaNO}_2$  a uma solução de TPP **1a** em TFA durante 3 minutos obtém-se o produto mononitrado **6a** como o produto maioritário da reacção com um rendimento de 82%. O aumento do número de equivalentes de  $\text{NaNO}_2$  para oito equivalentes resulta na nitração das posições *para* de dois grupos *meso*-fenilo, formando-se as duas porfirinas dinitradas isoméricas **6b** e **6c**. Estas, após redução com cloreto de estanho(II) em HCl seguida de purificação por TLC preparativa originam os derivados di-aminados em posições opostas **7b** e em posições adjacentes **7c**, com rendimentos de 20% e de 45%, respectivamente. Há ainda a referir que o ião nitroílo ( $\text{NO}_2^+$ ) e o  $\text{N}_2\text{O}_3$  são sugeridos pelos autores como as espécies electrófilas.

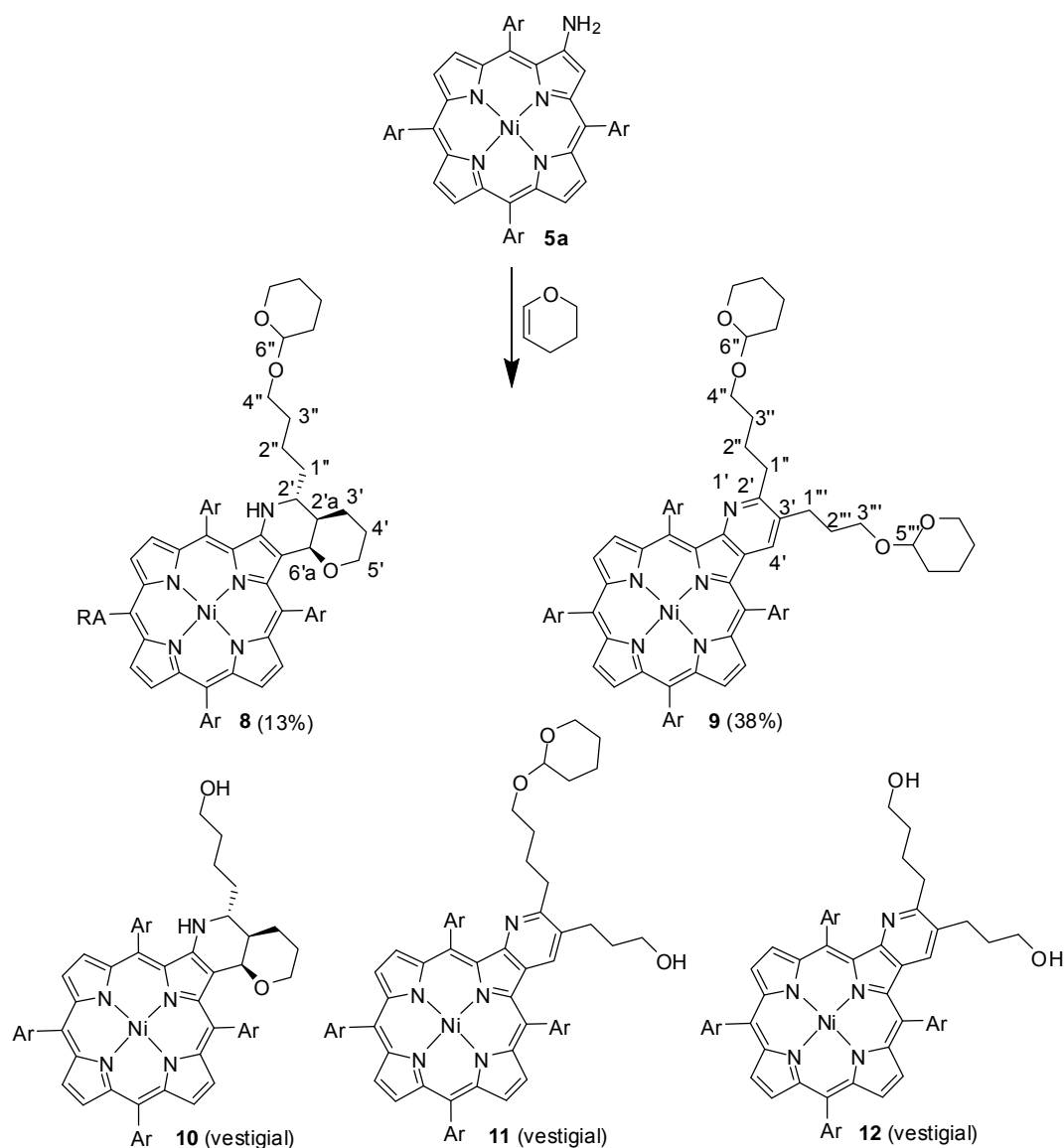


Esquema 11

### 2.3. ESTUDOS DE FUNCIONALIZAÇÃO DE AMINOPORFIRINAS COM ÉTERES ENÓLICOS CÍCLICOS VIA REACÇÕES EM DOMINÓ

#### 2.3.1- Reacção do complexo de níquel(II) da 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com 3,4-di-hidro-2H-pirano

Este estudo foi iniciado com o complexo de níquel da 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**5a**) e com o éter enólico cíclico, 3,4-di-hidro-2H-pirano, usando triflato de lantânio como catalisador (Esquema 12).



Esquema 12

A uma solução da porfirimina **5a** em clorofórmio, foi adicionado um excesso de 3,4-di-hidro-2*H*-pirano e triflato de lantânio em quantidades catalíticas.

Após uma hora a refluxo, o controlo da reacção por TLC mostra a conversão total da porfirimina de partida num composto mais polar, com um  $R_f$  muito semelhante ao composto de partida, e que se pensa tratar do intermediário  $\beta$ -imínico. Este intermediário, formado *in situ*, não foi isolado e manteve-se a mistura reaccional nas mesmas condições experimentais durante 24 horas a refluxo. Findo este tempo, observa-se por TLC, o desaparecimento do composto intermediário e a formação preferencial de dois compostos. Decidiu-se então terminar a reacção e após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi neutralizada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e lavada sucessivamente com água. Em seguida, a fase orgânica, após secagem através de sulfato de sódio anidro, foi sujeita a purificação por cromatografia preparativa de camada fina, o que permitiu isolar como produtos maioritários os dois derivados **8** e **9**, com rendimentos de 13% e de 38%, respectivamente. Foram isolados ainda, embora em quantidades vestigiais, três compostos que foram identificados por espectrometria de massa como sendo os derivados **10**, **11** e **12**.

#### *Caracterização estrutural dos derivados 8 e 9*

A caracterização estrutural dos dois derivados maioritários **8** e **9** foi efectuada recorrendo a experiências de RMN mono- e bi-dimensional e também a técnicas de espectrometria de massa em MALDI e de alta resolução ( $FAB^+$ ). De seguida são descritos os pontos mais importantes desta caracterização estrutural e que confirmam as estruturas propostas.

O espectro de RMN de  $^1H$  do derivado **8**, é um espectro bastante complexo. Porém, a análise detalhada dos espectros de RMN de  $^{13}C$  e as experiências bidimensionais em COSY, HSQC e HMBC permitiram obter informação complementar essencial à atribuição inequívoca de todos os sinais do espectro de RMN de  $^1H$ .

Apesar da já referida complexidade do espectro de RMN de  $^1H$  deste derivado, a análise da zona aromática é clara quanto à presença de um anel fundido nas posições 2 e 3 do macrociclo. Os sinais gerados pela ressonância dos prótons  $\beta$ -pirrólicos, surgem com a forma e multiplicidade características de uma fusão  $\beta$ - $\beta'$ ; como dois dupletos, a 8,42 ppm e

a 8,56 ppm, e um multiplete entre 8,58 e 8,60 ppm (Figura 3). A soma da integração destes sinais totaliza seis protões (H-7 e 8, H-12 e 13, H-17 e 18).

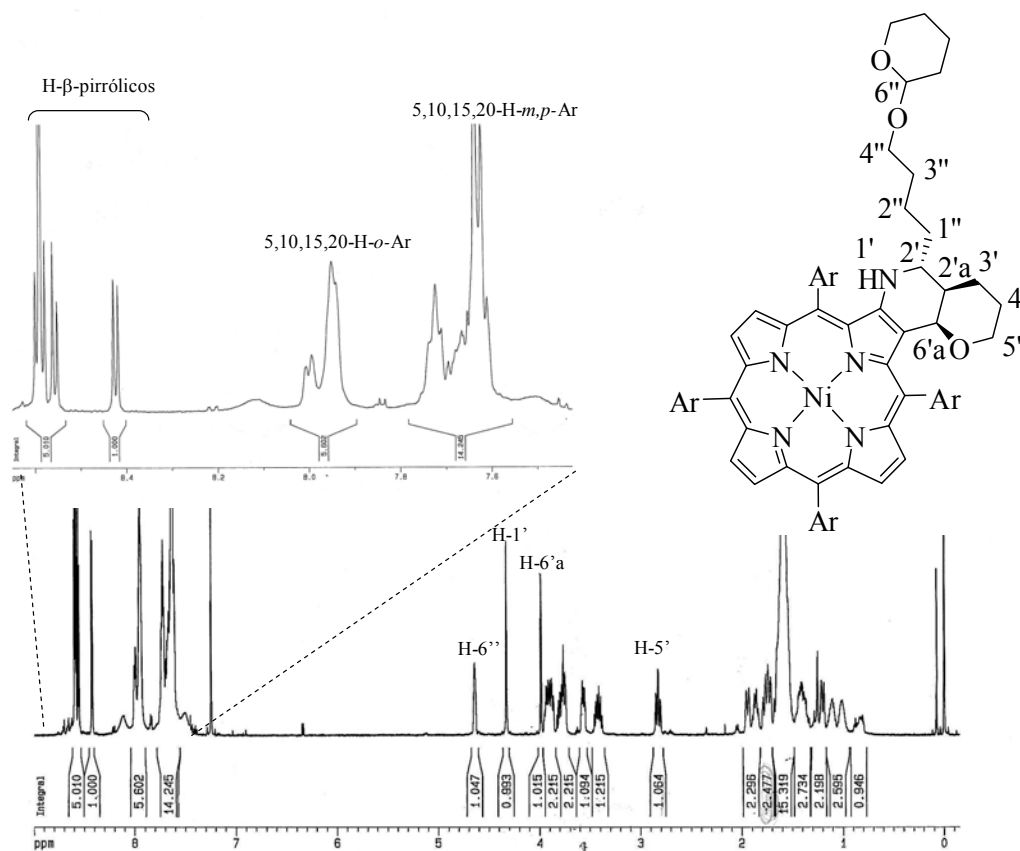


Figura 3- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8**.

A zona alifática deste espectro é no entanto bastante mais complexa, devido à sobreposição dos sinais gerados pela cadeia carbonada e pelo sistema do tipo piranoquinolina fundido ao núcleo porfírinico. A análise desta zona do espectro foi iniciada pela identificação de dois sinais: o de H-1' e o de H-6'a. O sinal de H-1' surge como um singuleto a 4,33 ppm e foi facilmente identificado pela análise do espectro de HSQC, devido à ausência de correlação com qualquer um dos carbonos presentes no espectro. Já a identificação de H-6'a foi efectuada com base na sua multiplicidade: de acordo com a estrutura proposta, este protão é o único cuja ressonância pode gerar um duplete a 3,99 ppm. A análise do espectro de COSY permitiu, com base na correlação apresentada com o sinal de H-6'a, a identificação do sinal de H-2'a contido no multiplete 1,71-1,80 ppm. A constante de acoplamento de 1,1 Hz, calculada para este sinal, prevê que H-6'a e H-2'a, se posicionem segundo uma configuração *cis*. Por outro lado, a análise do espectro de HSQC permitiu a atribuição do carbono C-6'a ao sinal a 70,5 ppm, desvio este



que é justificado porque este carbono se encontra directamente ligado ao átomo de oxigénio que tem um efeito desprotector. Este desvio comprova que estamos na presença do regioisómero com a estrutura **8**, e não do regioisómero com a estrutura **8a** (Esquema 15, página 55) para o qual é esperado um sinal de C-6'a deslocado para menores valores de desvios químicos. O espectro de HMBC é bastante rico em informação útil para atribuição dos restantes sinais do sistema do tipo piranoquinolina (Figura 4). Tendo como referência os sinais de H-6'a, observa-se neste espectro a existência de três sinais de correlação a longa distância ( $^3J$ ) com os carbonos a 68,3 ppm, 48,56 e 48,60 ppm e a 24,6 ppm. É importante referir que os sinais de alguns carbonos estão desdobrados, o que pode acontecer devido à presença de uma mistura de diastereómeros (C-6'' é um centro de quiralidade). Os sinais a 48,56 e 48,60 ppm também se correlacionam no mesmo espectro com o sinal de H-1', pelo que foram atribuídos aos carbonos C-2'. Mais uma vez devido a efeitos electrónicos o sinal a 68,3 ppm foi atribuído a C-5' e o sinal de C-3' surge a 24,6 ppm (Figura 4).

O assinalamento de H-2', H-5' e H-3' foi então efectuado com base nas correlações com os respectivos carbonos. O espectro de HSQC, permitiu identificar que o sinal de H-2' é um dos que origina o multipeto entre 3,86 e 3,95 ppm, o tripleto a 2,83 ppm é gerado pela ressonância de um dos H-5', enquanto que o outro H-5' surge no multipeto entre 3,75 e 3,83 ppm.

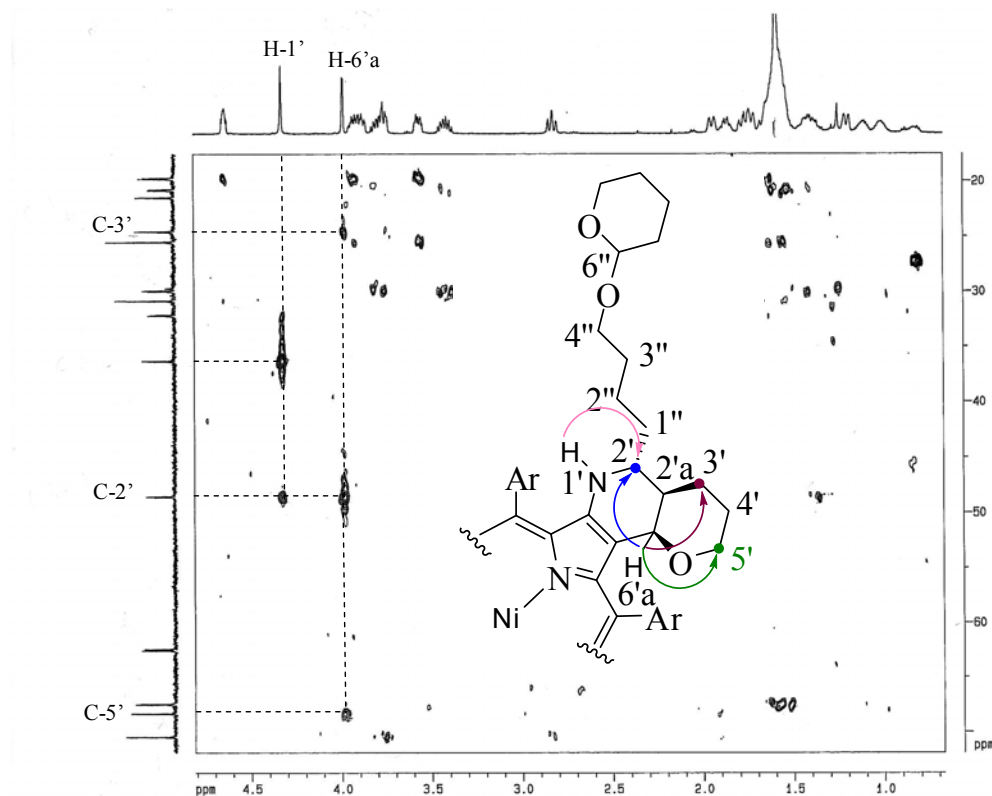


Figura 4- Ampliação da zona alifática do espectro de HMBC do derivado **8**.

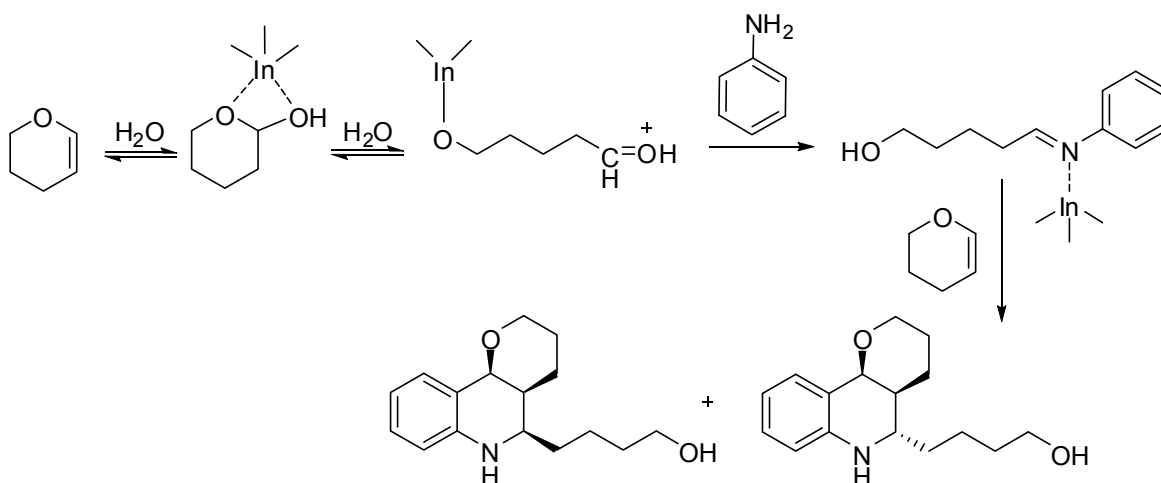
O assinalamento de H-6'' foi também importante para a identificação dos sinais de H-7''-H-11'', com base no espectro de COSY. Esse sinal de H-6'' surge como o multipletto mais desprotegido da zona alifática do espectro ( $\delta$  4,63-4,66 ppm) ao qual estão associados carbonos cujos desvios químicos (98,9 e 99,1 ppm) são característicos de carbonos de tipo acetal. Mais uma vez, a presença de um sinal desdobrado é indicativa da presença de uma mistura de diastereómeros. Resta ainda referir que para a atribuição inequívoca da configuração do composto **8** foi ainda analisado o seu espectro de NOESY. Neste espectro, destaca-se a existência do efeito de NOE entre H-1' e H-2' e também entre H-2'a e H-6'a. Contudo, não é observada correlação entre H-2'a (ou H-6'a) e H-2'.

#### *Considerações mecanísticas*

Os resultados obtidos evidenciam que a preparação do derivado **8** segue um mecanismo em duas etapas: numa primeira etapa ocorre a formação do heterodieno  $\beta$ -

imínico e na segunda etapa o intermediário  $\beta$ -imínico é interceptado por uma nova molécula de éter enólico com a qual reage segundo uma reacção de Hetero-Diels-Alder.

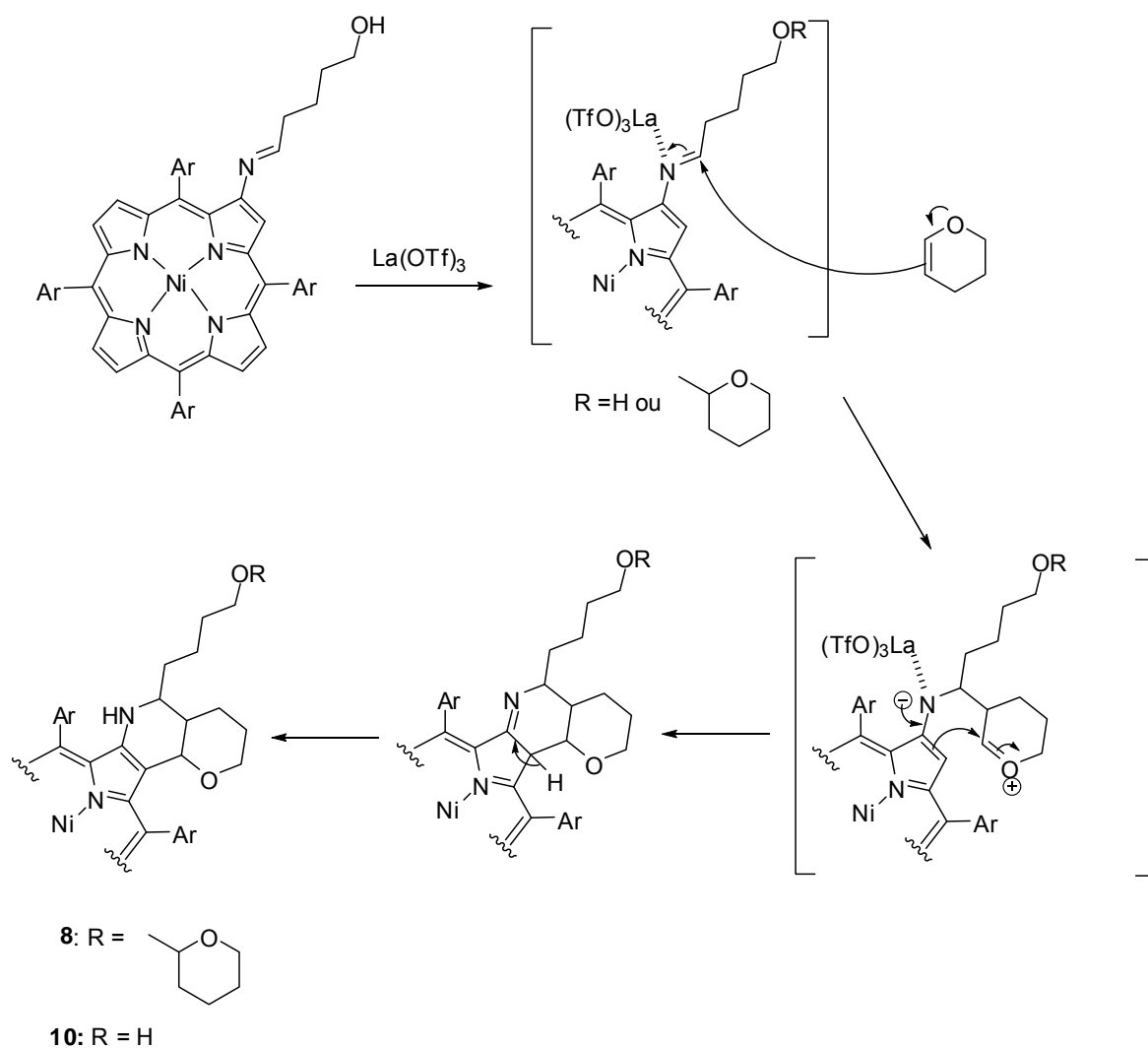
O mecanismo de preparação de heterodienos a partir da reacção de amins e éteres enólicos cíclicos ainda não se encontra totalmente esclarecido. Quando efectuada uma pesquisa sobre este tipo de reacções deparamo-nos com duas propostas alternativas. Batey *et al*<sup>55</sup> sugerem que a imina resulta directamente do ataque nucleofílico da amina ao carbono mais deficiente em electrões do éter enólico cíclico. Já a proposta de Zhang *et al*,<sup>27</sup> sugere que em primeiro lugar ocorre a adição de água ao éter enólico cíclico, convertendo-o num hemiacetal (Esquema 13). Este hemiacetal, está em equilíbrio com o aldeído correspondente que então reage com a amina aromática originando a imina intermediária. Esta proposta é apoiada por um trabalho realizado por Li *et al*<sup>56</sup> onde demonstraram que a síntese de derivados de tetra-hidroquinolinas também ocorre a partir dos correspondentes hemiacetais.



Esquema 13

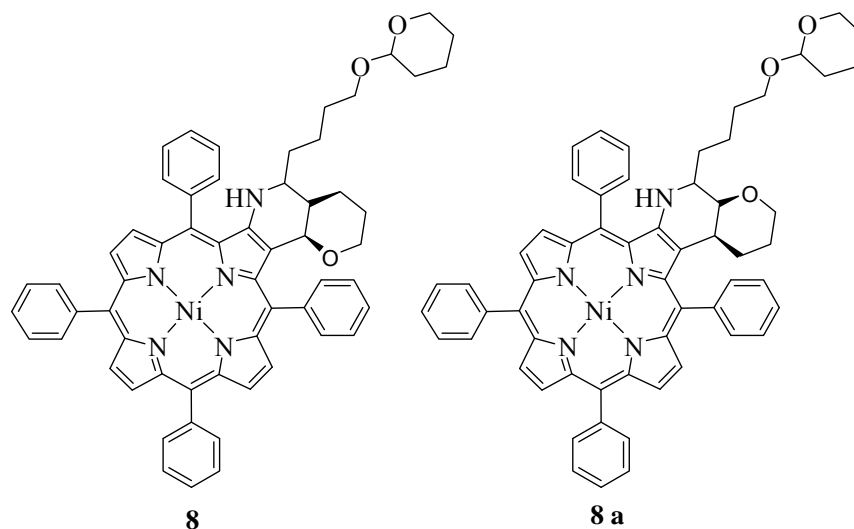
Os resultados obtidos neste trabalho apesar de não serem esclarecedores quanto ao mecanismo da reacção, permitem no entanto inferir acerca da importância da presença de água na velocidade da reacção. Observou-se que a reacção entre o 3,4-di-hidro-2*H*-pirano e a porfirina **5a** é completa ao fim de 24 horas se realizada em atmosfera aberta, e em dois dias se protegida da humidade por um tubo de secagem contendo sílica gel.

Relativamente à segunda etapa do mecanismo, é de salientar que vários estudos disponíveis na literatura descrevem evidências de que as reacções de Hetero-Diels-Alder entre iminas e éteres enólicos cíclicos, catalizadas por triflato de lantânio, ocorrem segundo um mecanismo não concertado (Esquema 14). De acordo com este mecanismo, a reacção é explicada pela formação de um intermediário iónico que resulta do ataque nucleofílico do carbono rico em electrões do dienófilo ao carbono do intermediário  $\beta$ -imínico, activado previamente por coordenação com o triflato de lantânio. Como o éter enólico cíclico está presente em excesso, pode também ocorrer a protecção do grupo hidroxilo terminal, originando o derivado **10**. Segue-se a reacção de ciclização intramolecular e a isomerização da dupla ligação, que regenera o macrociclo porfirínico, originando o derivado **8** isolado.



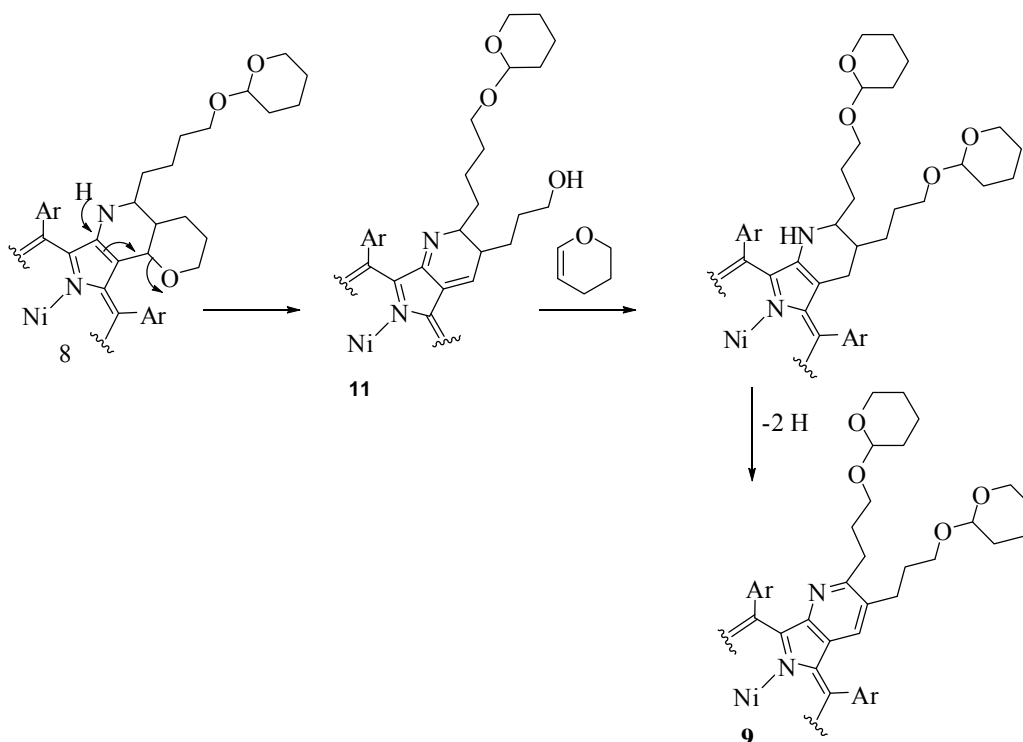
Esquema 14

Nesta reacção, não foi isolado o regioisómero **8a** (Esquema 15).



### Esquema 15

A formação do derivado **9** deverá ocorrer a partir da abertura do anel de tetra-  
hidropirano do derivado **8**, suportada pelo próton ligado ao átomo de azoto, seguida de  
oxidação (Esquema 16).



Esquema 16

Note-se que a presença de compostos resultantes da abertura do anel de tetra-hidrofurano, análogos a **9**, já foi anteriormente descrita na literatura pelo grupo de investigação de Fujiwara, em reacções de *N*-arilaldiminas com éteres enólicos cíclicos.<sup>25</sup>

### ***2.3.2- Optimização das condições reaccionais para a síntese de pirido[2,3-*b*]porfirinas***

Com o intuito de aumentar os rendimentos obtidos para o composto **12** (ou para o seu precursor **9**) foram ainda efectuadas algumas alterações ao procedimento experimental anteriormente descrito, encontrando-se os resultados obtidos compilados na Tabela 2. Para facilitar a comparação dos resultados, a metodologia anteriormente descrita para a síntese destes derivados também é apresentada nesta tabela e foi designada por Método A. Numa fase inicial (Método B-Tabela 2) formulou-se a hipótese que o aumento do tempo da reacção a refluxo de 24 para 48 horas pudesse promover a oxidação do anel de tetra-hidropiridina e consequentemente a abertura do anel do tipo pirano. No entanto, os resultados obtidos mostram que os rendimentos da reacção são comparáveis aos obtidos anteriormente. Tentou-se então alterar o tipo de solvente para tolueno, (Método C- Tabela 2) de forma a poder aumentar a temperatura da reacção. Mais uma vez, não se observaram melhorias significativas na eficiência do processo. Apenas a última tentativa, onde se aumentou o número de equivalentes de éter enólico e de triflato de lantânio (Método D-Tabela 2), teve como consequência um aumento pouco expressivo do rendimento obtido para os derivados **8** e **9**.

Estes resultados levaram-nos então a alterar a abordagem nomeadamente numa fase inicial do processo (Método E - Tabela 2). Assim, após 24 horas de reacção da porfirimina **5a** com o 3,2-di-hidro-2*H*-pirano, na presença de triflato de lantânio, adicionou-se à mistura reaccional, após arrefecimento, uma solução de ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) em metanol, e manteve-se esta mistura à temperatura ambiente. Após 4 horas de reacção, verificou-se por TLC a conversão da mistura reaccional em apenas um composto, o derivado **12**, com um rendimento de 69%. Relembra-se que anteriormente este derivado havia sido obtido apenas em quantidades vestigiais. Esta alteração permitiu não só obter um maior rendimento do composto pretendido como também facilitou o processo de purificação, uma vez que a diminuição significativa do número de compostos secundários

possibilitou a separação cromatográfica por coluna, evitando assim o processo mais dispendioso de cromatografia preparativa em camada fina.

Tabela 2- Condições reaccionais testadas para otimizar a síntese do composto **12** e rendimentos obtidos.

Método	Solvente	T °C	Tempo (h)	Nº de equivalentes			Rendimentos obtidos (η %)				
				La(OTf) <sub>3</sub>	DHP	<i>p</i> -TsOH	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
A	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	R	24	9 %	14	Não	13	38	a)	a)	a)
B	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	R	48	9 %	14	Não	10	32	a)	a)	a)
C	Tolueno	R	48	9%	14	Não	10	39	a)	a)	a)
D	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	R	24	20%	28	Não	14	45	---	---	---
E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	R	24	9 %	14	Sim	---	---	---	---	69

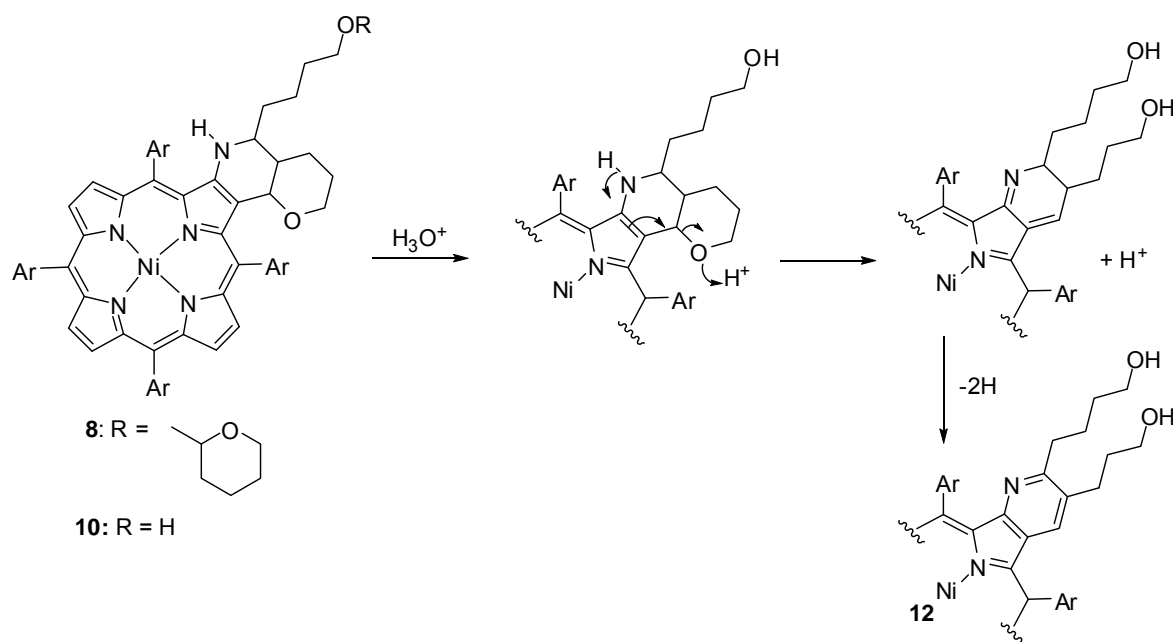
R = refluxo

a) Obtido em quantidades vestigiais

### *Considerações mecanísticas*

A formação do derivado **12** pode ocorrer simultaneamente a partir de qualquer um dos derivados **8-11** (Esquema 12), mediante adição de ácido *p*-toluenossulfónico. Uma possível proposta mecanística para a formação de **12** a partir do composto **8** encontra-se representada no Esquema 17.

Segundo este mecanismo, o meio ácido promove a protonação do oxigénio do anel de tetra-hidropirano, favorecendo a abertura do anel e a desprotecção do grupo hidroxilo terminal. Posteriormente terá lugar uma reacção de oxidação do anel de di-hidropiridina, conduzindo à formação do derivado **12**. A desprotecção dos grupos hidroxilo terminais em meio ácido promove também a formação de **12** a partir dos derivados **8-11**.



Esquema 17

### Caracterização estrutural do composto **12**

O produto **12** foi caracterizado recorrendo às técnicas usuais de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massa em  $\text{FAB}^+$  e espectroscopia de visível.

O primeiro passo dado para estabelecer a estrutura do derivado **12** foi a análise do seu espectro de massa em  $\text{FAB}^+$ . Este espectro mostra a presença de apenas um ião, a  $m/z$  852  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , com menos 86 unidades de massa do que o composto **8**. A desprotecção apenas do grupo hidroxilo, em meio ácido, levaria à formação de um composto com um valor, para o ião molecular, de  $m/z$  854. Esta diferença de duas unidades de massa sugere a ocorrência de uma reacção de oxidação.

O composto **12** apresenta um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que apoia os resultados obtidos no espectro de massa em  $\text{FAB}^+$ . É de referir que a zona alifática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  deste derivado é bastante menos complexa do que a mesma zona do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8** já discutido. Para este facto contribui a ausência dos sinais gerados pela ressonância dos prótons do grupo protector e a ausência dos sinais atribuídos a H-1' e a H-2', assim como os prótons das posições de fusão 6'a e 2'a (ver numeração usada para o composto **8** na Figura 3). Estes sinais são substituídos por um único singuleto, a 6,92 ppm que foi atribuído ao protão aromático H-4' (Figura 5). Também o espectro de



$^{13}\text{C}$  comprova esta alteração estrutural, deixando claro o aparecimento de C-2' a maiores valores de desvios químicos como consequência da aromatização (158,7 ppm) e a alteração dos desvios químicos de C-6'a, designado agora por C-4', para 130,7 ppm. A identificação dos sinais das cadeias carbonadas decorreu com o auxílio dos espectros de COSY, de HSQC e de HMBC. O sinal de correlação a longa distância ( $^4J$ ) entre C-3' e o multipeto entre 1,69 e 1,76 ppm em conjunto com as correlações no espectro de COSY entre este multipeto e os sinais que surgem como triplete a 2,71 ppm e multipeto a 3,62-3,69 ppm permitiu identificar estes sinais como H-2''' e H-1''' e H-3''', respectivamente. Os sinais de H-1'' a H-4'' foram também identificados com base nas correlações a curta distância ( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ) no espectro de COSY (Figura 6): o sinal em forma de multipeto a 3,62-3,69 ppm, que integra para quatro protões, é também atribuído à ressonância dos protões H-4'', o que surge em forma de triplete a 2,70 ppm é devido a H-1''' e o multipeto entre 1,51-1,59 ppm é gerado pela ressonância de H-2'' e H-3''.

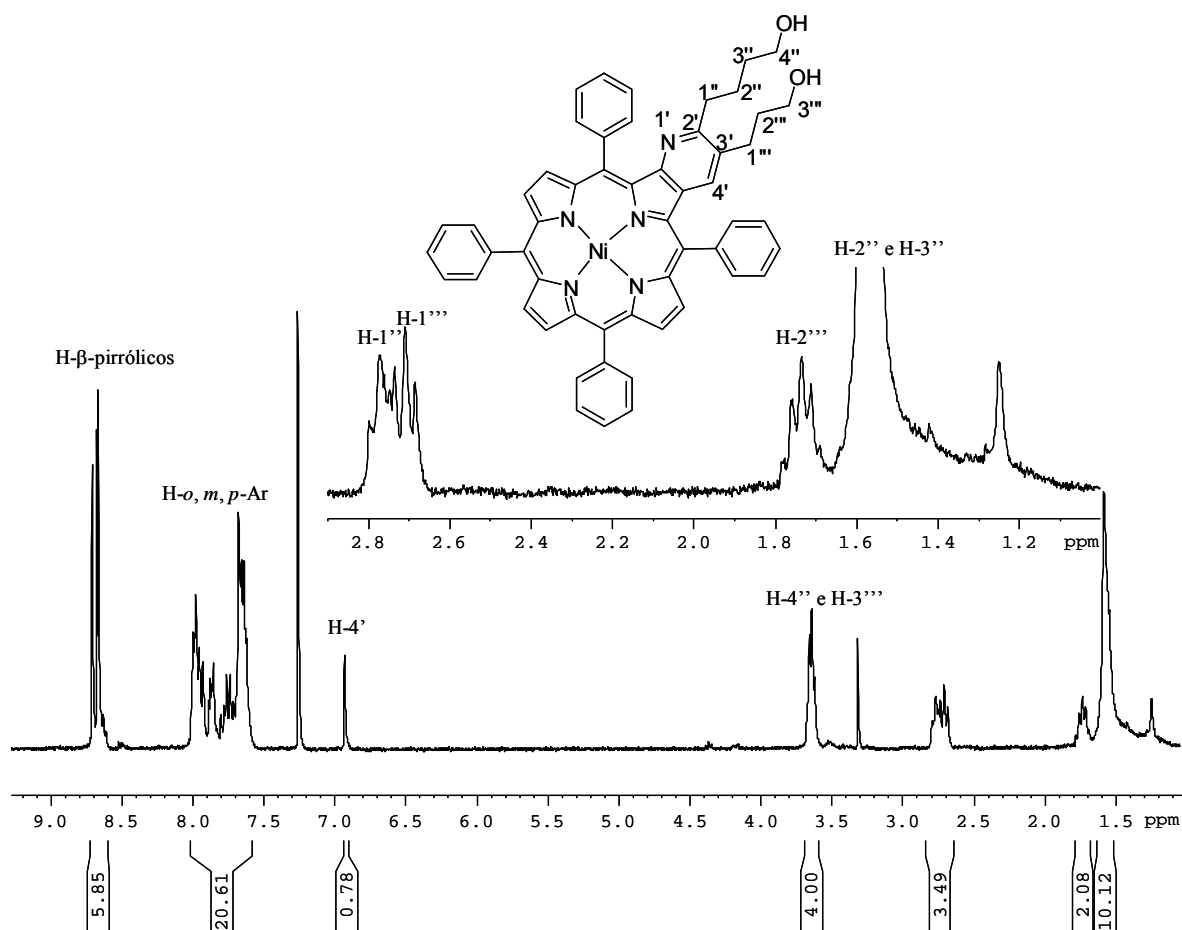


Figura 5- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **12**.

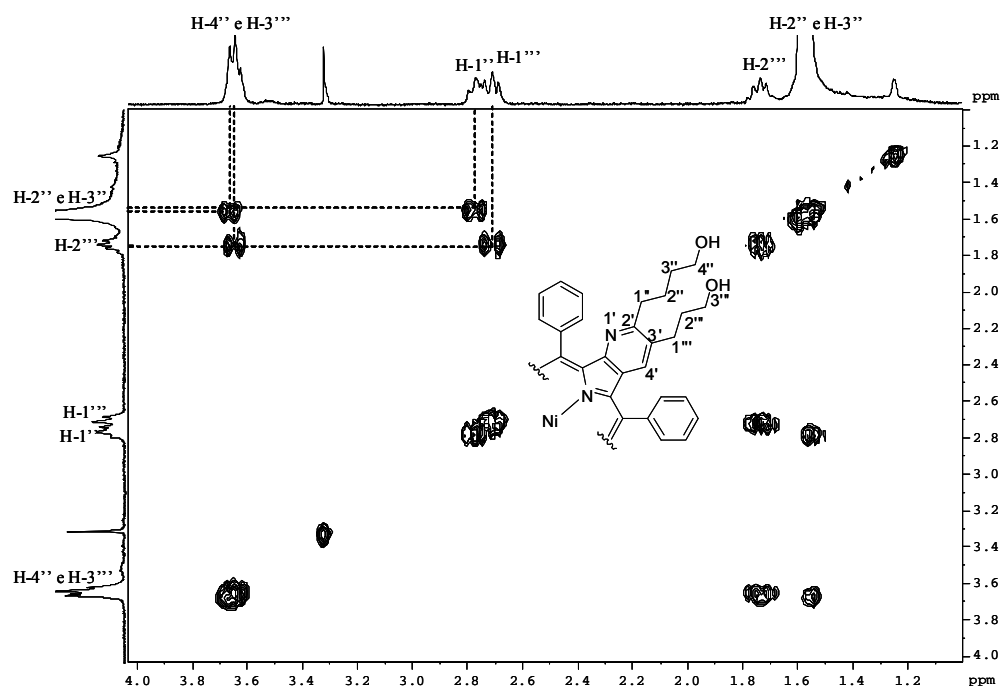
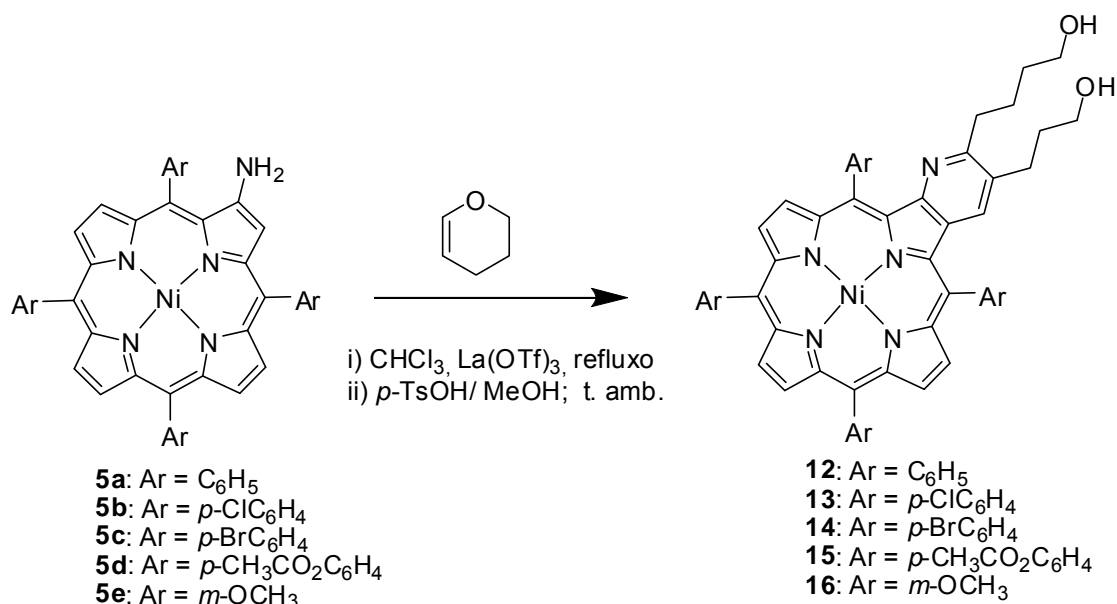


Figura 6- Ampliação do espectro de COSY ( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ) do derivado **12**.

### 2.3.3- Reacção dos complexos de níquel(II) das 2-amino-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas **5a-e** com 3,4-di-hidro-2H-pirano

Face aos resultados animadores obtidos e com o intuito de estudar o efeito da presença de grupos dadores/sacadores de electrões na estrutura da porfirimina, esta nova metodologia (adição de uma solução metanólica de ácido *p*-TsOH na fase final da reacção) foi estendida às outras 2-amino-porfirinas com grupos substituintes do tipo 4-clorofenilo (**5b**), 4-bromofenilo (**5c**), e 4-carboximetilfenilo (**5d**) e ainda 4-metoxifenilo (**5e**), Esquema 18.

Na Tabela 3 podem ser consultados os rendimentos obtidos considerando como porfirinas de partida os derivados **5b-e**. Para uma percepção de todos os resultados obtidos, nesta tabela foram também incluídos os resultados experimentais obtidos quando se usou a porfirimina **5a** como material de partida e que foram descritos anteriormente.



Esquema 18

Tabela 3 – Rendimentos obtidos na síntese de pirido[2,3-*b*]porfirinas a partir de diferentes porfirinas (**5 a-e**) e o 3,4-di-hidro-2*H*-pirano

Porfirina	Ar	Produto	Rendimento ( $\eta$ %)
<b>5 a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	12	69
<b>5 b</b>	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4$	13	31
<b>5 c</b>	$p\text{-BrC}_6\text{H}_4$	14	31
<b>5 d</b>	$p\text{-CH}_3\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	15	33
<b>5 e</b>	$m\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	16	46

Pela análise da Tabela 3 é possível concluir que as piridoporfirinas **12-16** são obtidas com rendimentos razoáveis segundo a metodologia sintética abordada. Os resultados experimentais sugerem que a natureza electrónica do substituinte dos grupos *meso*-fenilo parece afectar a formação das piridoporfirinas. O melhor rendimento (69%) foi obtido para a porfirina **12**, cujos grupos *meso*-fenilo não são substituídos, enquanto que rendimentos inferiores (31-33%) são obtidos quando se usam macrociclos porfirínicos com grupos sacadores de electrões, originando as porfirinas **13-15**.

*Caracterização estrutural dos derivados 13-16*

Também neste caso, os compostos **13-16** foram identificados recorrendo a técnicas espectroscópicas de RMN, UV-vis, espectroscopia de massa em FAB<sup>+</sup> e espectroscopia de massa de alta resolução. Nesta secção serão discutidos alguns aspectos fundamentais da caracterização estrutural de cada um, recorrendo a técnicas de RMN. Todos os detalhes relativos à sua caracterização estrutural encontram-se descritos na secção experimental.

Considerando as semelhanças estruturais existentes entre os derivados **12** e os derivados **13-16**, os sinais gerados pela ressonância de alguns dos seus protões surgem com multiplicidades e desvios químicos bastante similares e que por isso os caracterizam. Destacam-se:

- i) O sinal do único protão do anel de piridina, H-4' que surge sob a forma de um singuleto a desvios químicos entre 6,90 e 7,03 ppm.
- ii) Os sinais gerados pela ressonância dos protões das duas cadeias hidroxiladas. Destes sinais, os de H-2'', H-3'' e H-2''' são os mais protegidos e surgem como multipletos a valores de  $\delta$  entre 1,51-1,56 ppm. Por sua vez, os sinais de H-4'' e H-3''' são os que surgem a frequências mais elevadas ( $\delta$  3,64-3,72 ppm). Já os sinais gerados pela ressonância dos protões H-2''' surgem também como multipletos a valores de  $\delta$  entre 1,61 e 1,82 ppm.

No entanto, os derivados **12-16** apresentam também algumas diferenças estruturais relacionadas com a presença (ou ausência) de substituintes nos grupos *meso*-fenilo com a natureza electrónica do substituinte e ainda com a posição de substituição. Estas diferenças estruturais traduzem-se em algumas alterações nos seus espectros de RMN. Assim, a presença de um substituinte sacador de electrões na posição *para* dos grupos *meso*-fenilo é denunciada espectroscopicamente por dois pontos principais: i) pela ausência dos sinais característicos da ressonância destes protões *para* ii) pela desprotecção dos H-*m* que se traduz no desvio dos seus sinais característicos para maiores valores de frequência comparativamente com o derivado com grupos *meso*-fenilo não substituídos. Note-se que a designação de H-*m* usada tem como referência o núcleo porfirínico e não o grupo substituinte.

Assim, se para o derivado **14**, com quatro grupos substituintes do tipo *p*-bromofenilo nas posições *meso*, estes sinais surgem no multiplete entre 7,62 e 7,85 ppm, o efeito desprotector do grupo substituinte é mais significativo para o derivado **15** com quatro grupo substituintes do tipo *p*-carboximetilfenilo. Neste caso, a ressonância dos prótons H-*m* surge sob a forma de quatro dupletos distintos a desvios químicos de 7,98, 8,05, 8,07 e 8,08 ppm. Relembra-se que o derivado não substituído **12**, a ressonância destes prótons surge como multiplete entre 7,61 e 7,82.

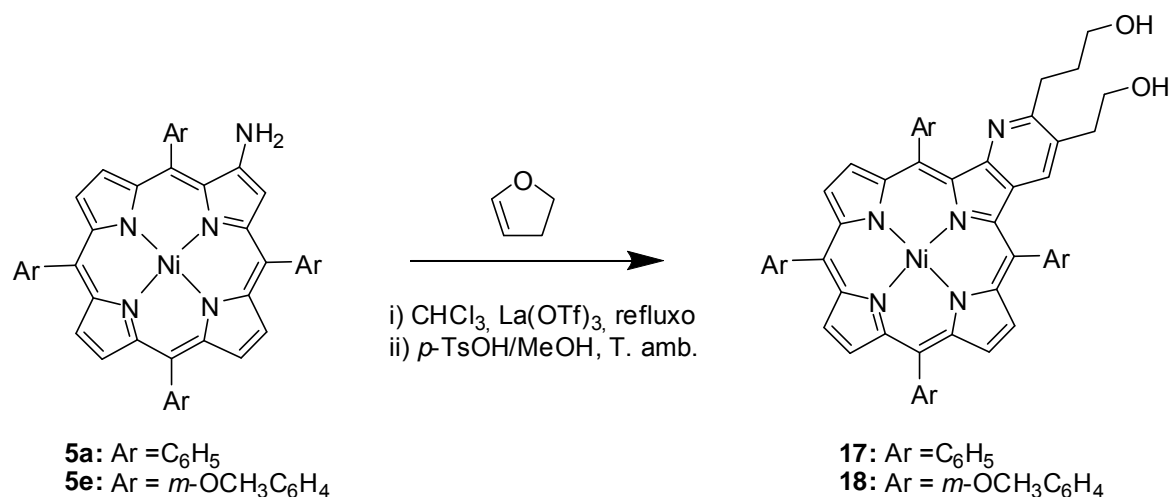
Já a presença de um grupo dador de electrões na posição *meta* dos grupos substituintes *meso*-fenilo é também evidenciada pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , onde se destaca a ausência do sinal gerado pela ressonância deste protão *meta* e o efeito protector exercido sobre os prótons H-*p* e H-*o*, responsável pelo deslocamento do sinal destes prótons para menores valores de frequência. Note-se que, também neste caso, a designação de H-*o* e H-*p* usada tem como referência o núcleo porfirínico e não o grupo substituinte. De facto, no caso do derivado **16**, com quatro grupos substituintes do tipo *m*-metoxifenilo nas posições *meso*, a ressonância dos prótons H-*p* e H-*o* surge agora como um multiplete entre 7,20-7,25, um duplo duplete a 7,36 ppm, um duplete a 7,44 ppm e ainda no multiplete entre 7,47 e 7,62 ppm (para o derivado não substituído **12**, as ressonâncias destes prótons surgem como três multipletos entre 7,84 e 8,70 ppm).

### 2.3.2- Reacção dos complexos de níquel(II) da 2-amino-5,10,15,20-tetra-arilporfirina **5a-e** com 2,3-di-hidrofurano

Uma vez optimizado o procedimento de síntese de pirido[2,3-*b*]porfirinas, realizaram-se então novas reacções usando agora como éter enólico cíclico o 2,3-di-hidrofurano. Também neste caso foram usadas as *meso*-tetra-arilporfirinas **5a-e** como reagentes de partida e mais uma vez, o estudo foi iniciado usando o complexo de níquel(II) da 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **5a** como reagente de partida.

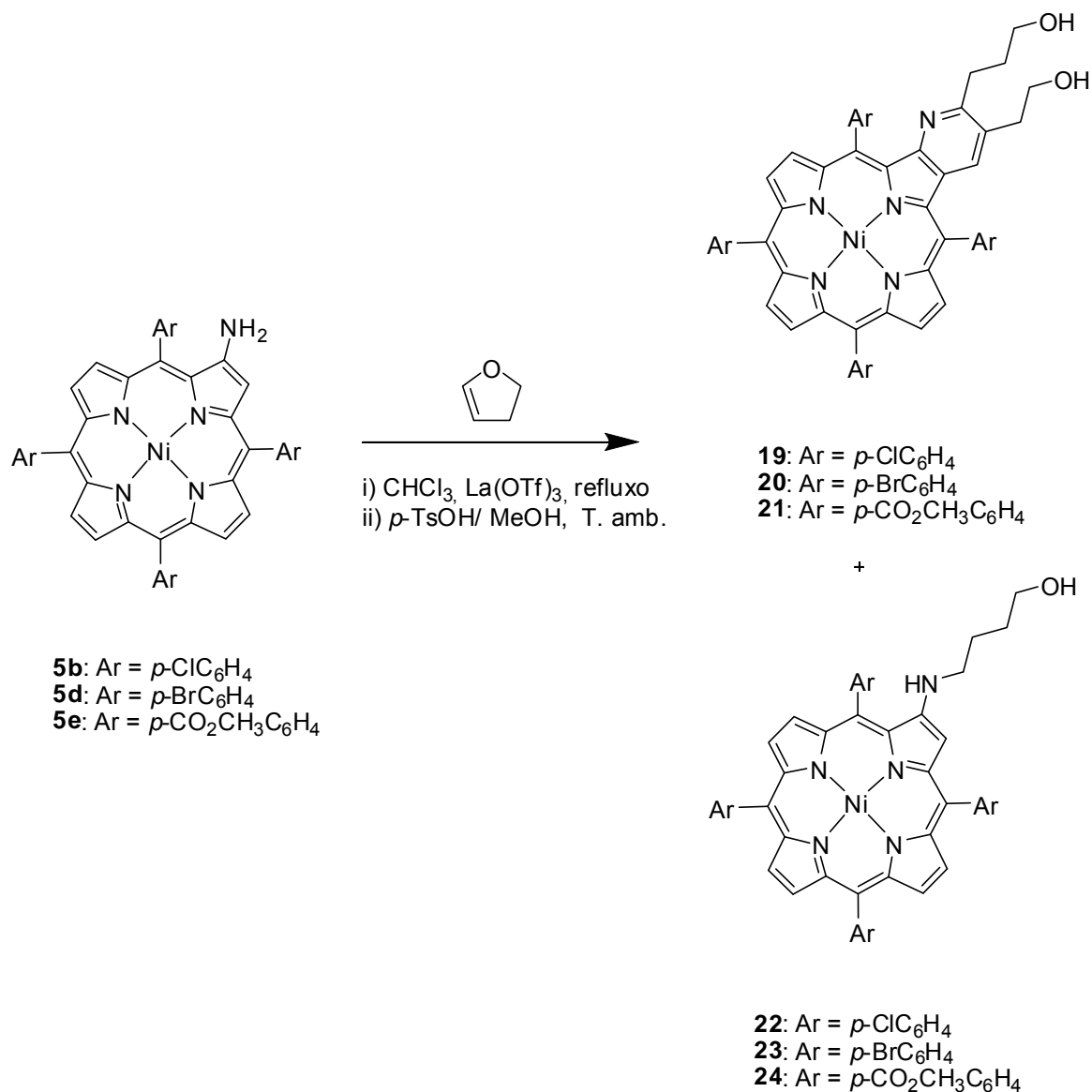
Recuperando as linhas gerais do procedimento optimizado, adicionou-se 2,3-di-hidrofurano (1 equivalente) e triflato de lantânio a uma solução de 2-aminoporfirina **5a** em clorofórmio (Esquema 19). A reacção foi mantida a refluxo, até o TLC de controlo da mistura reaccional não apresentar porfirina de partida (1 dia). De seguida, e após arrefecimento da mistura reaccional até à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução

de ácido *p*-toluenossulfónico em metanol e deixou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas. Após neutralização e recuperação da mistura reaccional em diclorometano, o TLC mostra a presença de um composto maioritário. A mistura reaccional foi então purificada por cromatografia em coluna e usando diclorometano como eluente, e foi obtido como composto maioritário o derivado **17** com um rendimento de 68% após cristalização em diclorometano/metanol (Esquema 19).



Esquema 19

Também, e de forma análoga ao estudo com o 3,4-di-hidro-2*H*-pirano, o passo seguinte foi o de efectuar o mesmo tipo de reacções com as porfirinas **5b-e**, mas agora usando como éter enólico o 2,3-di-hidrofurano. A reacção com a porfirina **5e**, com grupos *m*-metoxifenilo como *meso* substituintes, decorreu de forma comparável à reacção com a porfirina **5a** (Esquema 19). Contudo, quando a mesma reacção foi efectuada a partir de porfirinas com grupos sacadores de electrões nos grupos *meso*-fenilo (**5b**, **5c** e **5d**), além das esperadas pirido[2,3-*b*]porfirinas **19-21**, foram também isolados, como produtos minoritários, os derivados do tipo amina **22-24** (Esquema 20) .



Esquema 20

A formação dos derivados **22-24** pode ser justificada como resultante da redução do correspondente intermediário β-imínico. Derivados do tipo amino foram também obtidos anteriormente por Fujiwara e colaboradores<sup>25</sup> quando efectuaram a reacção entre *N*-benzilideneanilinas e 2-metoxipropeno, na presença de triflato de lantânio como catalisador. Neste trabalho, os autores colocam a hipótese da formação deste derivado ocorrer a partir da hidrogenação da *N*-benzilideneanilinas de partida e sugerem ainda que o hidrogénio responsável por esta reacção provém do processo de aromatização da tetra-hidroquinolina a quinolina. O mesmo tipo de derivados amínicos foi obtido quando Alonso

*et al* estudaram a reacção de  $\beta$ -imino-*meso*-tetra-arilporfirinas com 2,3-di-hidrofurano e 2,4-di-hidro-2H-pirano.<sup>43</sup> No entanto, da reacção com estas iminas apenas foram obtidos derivados do tipo tetra-hidroquinolina, pelo que os autores propõem que, na ausência de posterior reacção de oxidação a derivados do tipo quinolina, o hidrogénio necessário deverá ser formado por oxidação do éter enólico provavelmente catalisada pelo triflato de lantânio. Apesar do mecanismo da reacção permanecer por esclarecer, algumas observações experimentais obtidas no âmbito do trabalho que aqui se apresenta merecem ser referidas neste ponto. Após identificação dos derivados  $\beta$ -amínicos, voltaram-se a repetir as reacções e verificou-se, por comparação dos TLC de controlo efectuados antes e depois do tratamento com ácido *p*-toluenossulfónico que este procedimento potencia não só a formação da piridoporfirina pretendida como também o aumento da quantidade dos derivados  $\beta$ -amina **22-24**. Assim, não descurando a proposta de Alonso *et al*, as observações experimentais referidas anteriormente sugerem que a formação dos compostos **22-24** ocorre maioritariamente devido ao processo de aromatização, neste caso do anel de tetra-hidropiridina a piridina. Na Tabela 4 são apresentados os rendimentos obtidos para os derivados **17-24**.

Tabela 4-Rendimentos obtidos na síntese de pirido[2,3-*b*]porfirinas e das  $\beta$ -aminoporfirina a partir de diferentes porfirinas (**5a-e**) e de 2,3-di-hidrofurano.

Porfírina	Ar	Produto			
		Pirido[2,3- <i>b</i> ]porfírina	$\eta$ ( %)	$\beta$ -aminoporfírina	$\eta$ ( %)
<b>5 a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>17</b>	68	---	0
<b>5 b</b>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18</b>	58	<b>22</b>	28
<b>5 c</b>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19</b>	62	<b>23</b>	16
<b>5 d</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20</b>	50	<b>24</b>	12
<b>5 e</b>	<i>m</i> -OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21</b>	48	---	0

Da análise da Tabela 4, verifica-se que, na presença de 2,3-di-hidrofurano, os rendimentos não são tão influenciados pela natureza electrónica do grupo substituinte como na presença de 3,4-di-hidro-2H-pirano. Também aqui, os melhores rendimentos são obtidos quando se usa a porfírina **5a**, com grupos fenilo não substituídos, como porfírina de partida.



*Caracterização estrutural dos derivados 22-24*

A caracterização estrutural dos derivados **22-24**, foi efectuada também por espectrometria de massa em Maldi e por RMN. Porém, a informação obtida através da interpretação conjunta do espectro de massa e do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  permitiu por si só elucidar a estrutura dos compostos, pelo que não foi necessário, em nenhuma das situações, recorrer a estudos bidimensionais em RMN. Considerando como exemplo, o derivado **24**, o seu espectro de massa apresenta como pico base um sinal a  $m/z$  989. Quando se analisa este valor, percebe-se que este composto resulta da reacção de uma molécula de porfirim com apenas uma molécula de 2,3-di-hidrofurano, não sendo assim um produto de uma reacção em dominó do tipo das que origina os derivados **18-21**. Verifica-se também que este valor de  $m/z$  é superior, em duas unidades, ao esperado para a imina intermediária, pelo que se sugere que se trate de um composto resultante da sua redução.

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do mesmo composto **24** (Figura 7), confirma a estrutura proposta, mostrando claramente que se trata de um composto não cíclico. Para além dos seis prótons  $\beta$ -pirrólicos que surgem como quatro dupletos ( $J = 5,2$  Hz) a  $\delta$  8,60, 8,57, 8,52 e 8,41 ppm, o espectro apresenta um sinal em forma de singuleto a 7,24 ppm, típico do próton H-3. O sinal de H-1' e o sinal de H-5' surgem sobrepostos no sinal em forma de multiplete entre 4,02 e 4,09 ppm, juntamente com os sinais gerados pelos prótons do grupo  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , totalizando quinze prótons. O sinal de H-2' surge como um quarteto a 3,72 ppm ( $J = 7,0$  Hz) e o sinal de H-4' surge como um multiplete entre 3,56 e 3,60 ppm. Por fim, a ressonância gerada pelo próton H-3' origina o multiplete entre 3,18 e 3,27 ppm. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos derivados **22** e **23** são bastante semelhantes, pelo que todos os detalhes dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  assim como os obtidos por espectrometria de massa encontram-se descritos na secção experimental.

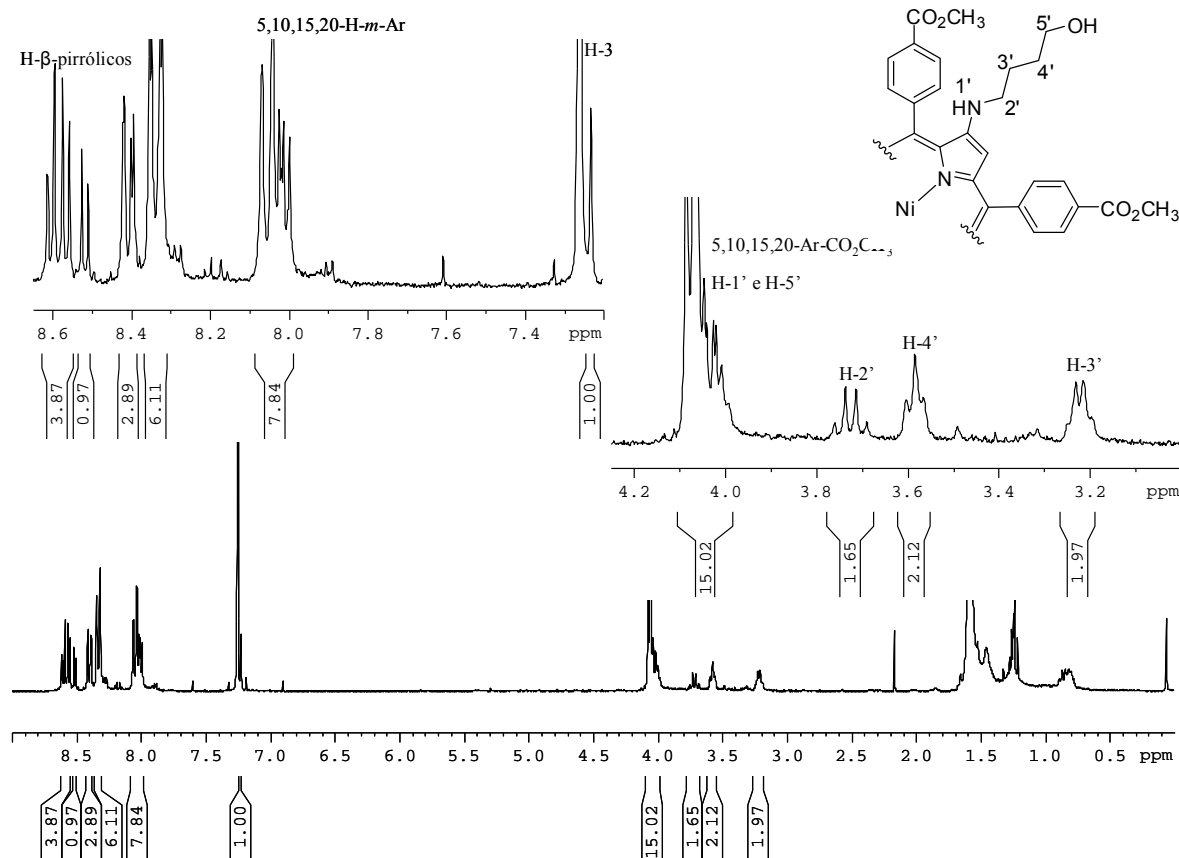


Figura 7- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **24**.

#### *Reacção em maior escala*

Intrigados com o facto de não se ter observado a formação do derivado do tipo amino quando se usou como porfírina de partida o composto **5a**, decidiu-se averiguar a hipótese desta amina se ter eventualmente formado em quantidades tão pequenas que não foram consideradas durante o processo cromatográfico. Numa tentativa de confirmação desta possibilidade, repetiu-se a reacção partindo de uma quantidade cinco vezes superior de 2-amino-*meso*-5,10,15,20-tetra-arylporfírina **5a** e, nestas condições, observou-se a formação de um composto verde menos polar do que o produto maioritário da reacção (**17**) e que se pensou, inicialmente, tratar do derivado que se procurava. Após isolar este composto por cromatografia preparativa de camada fina, foi efectuada a sua caracterização estrutural pelas técnicas usuais de RMN de  $^1\text{H}$  e por espectrometria de massa que, neste caso, não foram conclusivas quanto à estrutura do composto. No entanto, permitiram desde logo descartar a possibilidade considerada inicialmente.

O espectro de massa apresenta como pico base um sinal a  $m/z$  826, indicando que, ao contrário do esperado, a reacção da porfirina **5a** ocorreu com duas moléculas de éter enólico cíclico. Apesar da informação retirada do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ter sido pouco elucidativa, deparou-se com a ausência do sinal de H-3, que teria de estar necessariamente presente se este composto se tratasse apenas do derivado resultante do ataque nucleofílico do grupo amina ao éter enólico. Também a zona alifática deste espectro é mais complexa do que a mesma zona dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de qualquer um dos derivados do tipo amino **22-24**. Em forma de resumo, deste estudo resulta que o derivado **25** é uma porfirina fundida, resultante da reacção de uma molécula de porfirina com duas moléculas de éter enólico.

No entanto, a estrutura final do composto **25** só foi inequivocamente identificada por difractometria de raios-X. Estes estudos confirmaram que o composto se trata de um porfirina fundida nas posições  $\beta$ -pirrólicas a um sistema bicíclico (Figura 8 e Esquema 21).

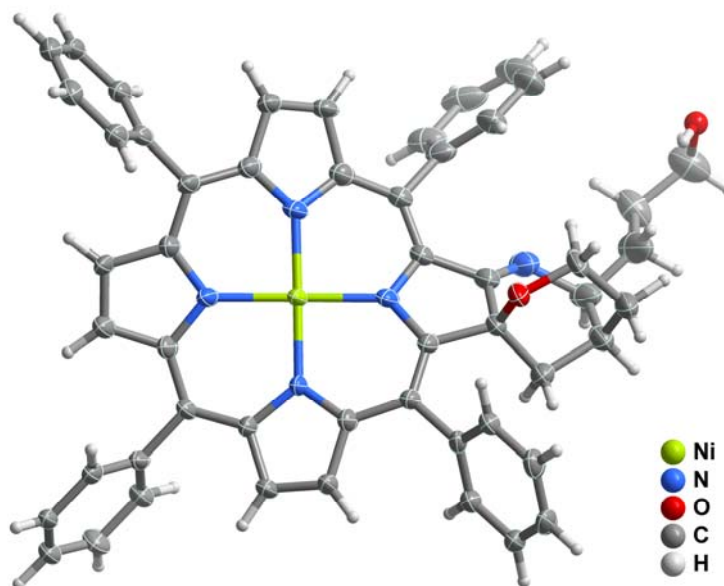
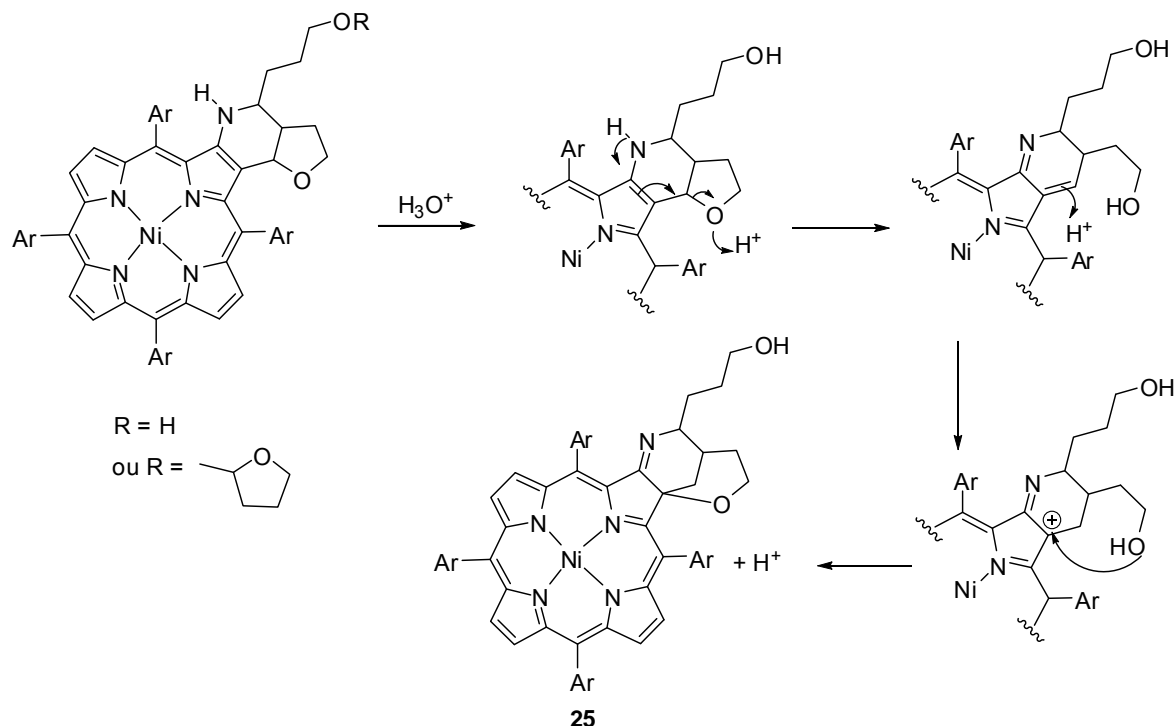


Figura 8- Unidade molecular obtida por difractometria de raios-X para o composto **25**.

#### *Considerações mecanísticas*

O mecanismo proposto para a formação do derivado **25**, encontra-se representado no Esquema 21. Assim, sugere-se que este composto se forme após a reacção de Hetero-

Diels-Alder. O meio ácido promove a abertura do anel de furano e a formação de um carbocátion terciário em C-3. Por fim, a formação do anel de tipo pirano que origina o composto bicíclico ocorre por ataque nucleofílico do par de electrões não partilhado do grupo hidroxilo ao C-3 do macrociclo porfirínico.



Esquema 21

## 2.4. ESTUDOS DE FUNCIONALIZAÇÃO DE PIRIDO[2,3-*b*]PORFIRINAS

Os derivados do tipo pirido[2,3-*b*]porfirina **12-21** preparados anteriormente, possuem na sua estrutura um ião metálico central e ainda dois grupos hidroxilo terminais, que podem ser funcionalizados de forma a adequar estes macrociclos para diferentes aplicações. Por exemplo, porfirinas complexadas a diferentes metais são interessantes em estudos de transferência de energia e no desenvolvimento de novos materiais. Por outro lado, porfirinas com carácter anfifílico/hidrofílico são preferidas para aplicação em PDT ou fotodiagnóstico, uma vez que estas características facilitam o seu transporte em meios fisiológicos.

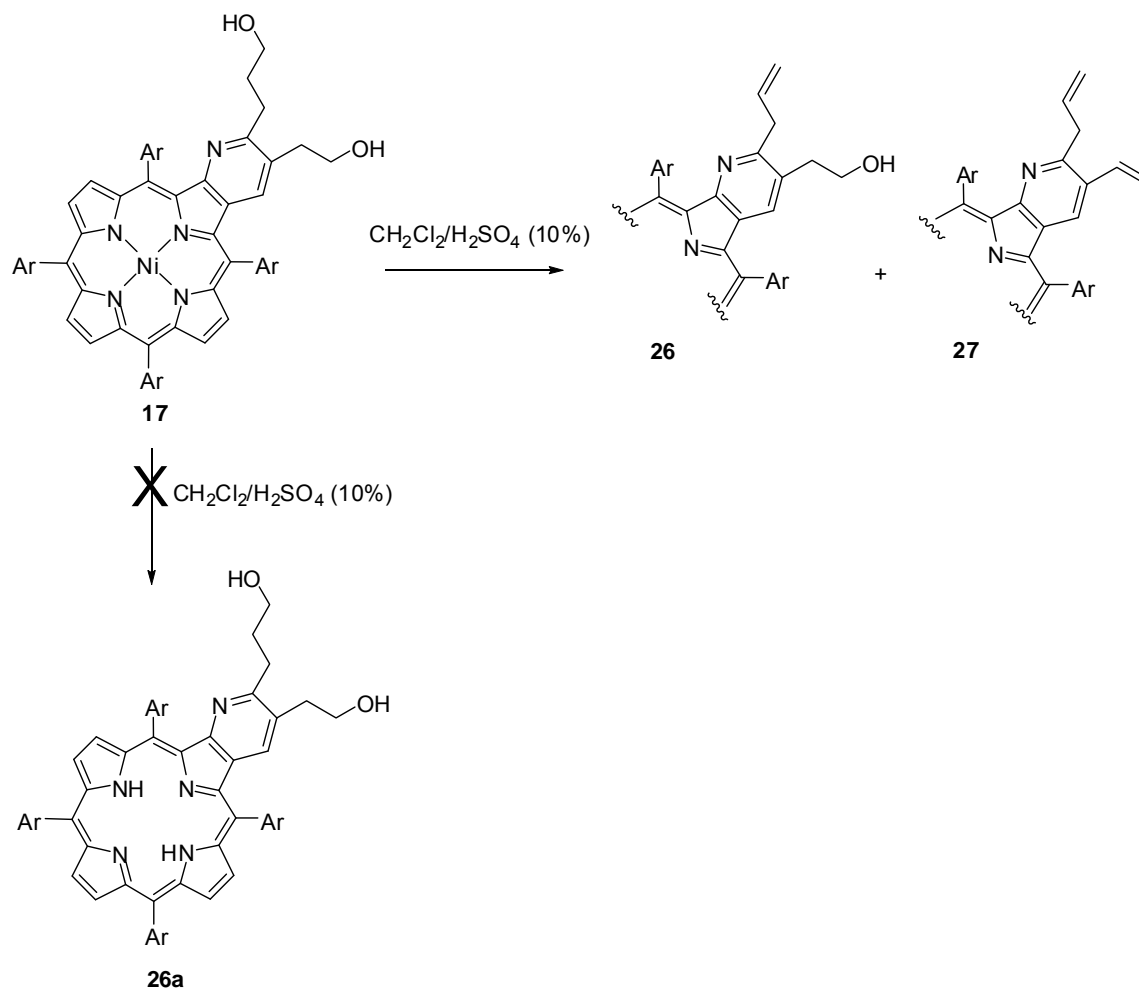
De seguida são descritos alguns estudos realizados que ilustram algumas das potencialidades de funcionalização destes derivados. Nestes estudos foram consideradas reacções de descomplexação e reacções de esterificação com anidrido succínico e com cloreto de dodecanoílo. Uma vez que os melhores rendimentos de síntese de pirido[2,3-*b*]porfirinas foram obtidos para o derivado **17** (68%), este composto foi o escolhido como material de partida para os estudos que irão ser descritos nas secções seguintes.

#### ***2.4.1- Reacção de descomplexação do derivado 17***

Os estudos de remoção do ião metálico do derivado **17**, decorreram segundo os procedimentos usuais de descomplexação de porfirinas. O derivado **17** foi dissolvido em diclorometano, seguindo-se a adição de ácido sulfúrico concentrado a uma concentração final de 10%. A mistura foi mantida à temperatura ambiente durante dez minutos e, findo este período, a reacção foi terminada mediante neutralização da mistura com uma solução aquosa alcalina de hidrogenocarbonato de sódio, lavagem com água destilada e secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro. O TLC da mistura reaccional, obtido após o processo de neutralização demonstra que a reacção ocorreu com total decomposição da porfirina de partida ou dos produtos formados. A diminuição do tempo da reacção para um minuto permitiu, após o procedimento de neutralização e de extracção, observar a formação de dois compostos de cor rosa, em quantidades bastante comparáveis embora pequenas. Após remoção do solvente, estes dois compostos foram separados por TLC preparativa, usando uma mistura de diclorometano com 2% de metanol como eluente. Dada a pouca quantidade obtida para cada um dos compostos, a sua caracterização estrutural foi apenas efectuada com base nos seus espectros de massa em FAB<sup>+</sup>. Inesperadamente, nenhum dos compostos isolados apresenta um espectro de massa que justifique a ocorrência de apenas a remoção do ião metálico central com formação do derivado **26a** (Esquema 22).

O espectro de massa da fracção mais polar, apresenta um ião a  $m/z$  750, menos 18 unidades de massa do que o composto esperado **26a**. Este corresponde ao ião  $[M + H]^+$  do composto **26**, sugerindo que a reacção de descomplexação é acompanhada da desidratação de uma das duas cadeias carbonadas. Também com base no espectro de massa, ao composto menos polar foi atribuída a estrutura **27**. O ião molecular obtido a  $m/z$  732

( $[M+H]^+$ ) sugere neste caso a ocorrência da desidratação das duas cadeias carbonadas paralelamente ao processo de remoção do ião central.

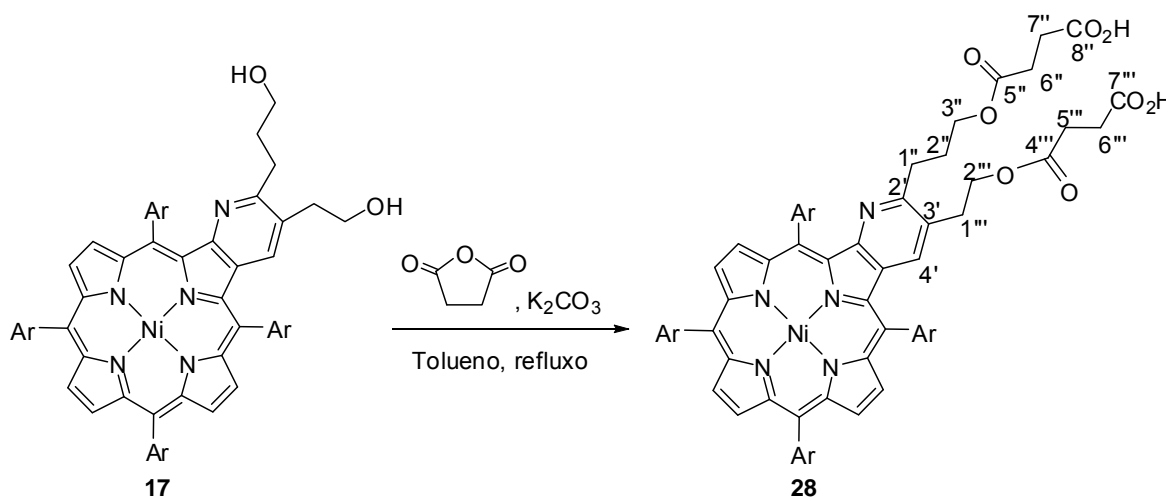


Esquema 22

#### 2.4.2- Reacção de acoplamento de anidrido succínico ao derivado **17**

A reacção de acoplamento de anidrido succínico, à piridoporfirina **17** foi efectuada por adição de carbonato de potássio e 10 equivalentes de anidrido succínico à porfirina dissolvida em tolueno seco. Após vinte horas a refluxo e sob atmosfera de azoto, o controlo da reacção por TLC mostra que ocorreu a conversão total da porfirina de partida num único composto mais polar e de cor rosa. Após arrefecimento da reacção até à temperatura ambiente, a reacção foi terminada de acordo com os procedimentos usuais de neutralização, extracção e secagem através de sulfato de sódio anidro. O derivado **28**

(Esquema 23) foi obtido puro, após cristalização a partir de diclorometano/metanol, com um rendimento de 92%.



Esquema 23

A caracterização estrutural do derivado **28** foi também efectuada recorrendo a técnicas de RMN mono e bidimensional e a espectrometria de massa em FAB<sup>+</sup>. Do espectro de RMN de <sup>1</sup>H deste composto destacam-se, além dos sinais característicos do composto de partida, discutidos anteriormente na secção onde é abordada a preparação destes derivados (secção 3.2 e parte experimental), os sinais de H-6'', H-7'', H-5''' e H-6'''. Por comparação com o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do material de partida **17**, os sinais gerados pela ressonância destes prótons surgem sobrepostos no multipeto entre 2,61 e 2,73 ppm (Figura 9). Os estudos de correlação bidimensional (<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C, HSQC) efectuados auxiliaram na interpretação do espectro de RMN de <sup>13</sup>C, e permitiram atribuir os sinais a 29,37, 29,40 e 29,7 ppm como gerados pelos quatro carbonos C-6'', C-7'', C-5''' e C-6''', não sendo no entanto possível distingui-los. A presença dos quatro grupos carbonilo foi confirmada pela presença dos sinais dos carbonos C-8'', C-7''', C-5'' e C-4''' que surgem a desvios químicos típicos: 179,5, 172,1 e 171,4 ppm. Atendendo ao espectro de HMBC e às correlações entre o tripleto atribuído a H-2''' e o sinal a 171,4 ppm e entre o sinal em forma de tripleto atribuído a H-3'' e o sinal a 172,1 ppm, foi possível identificar o sinal de C-4''' a 171,4 ppm e o de C-5'' a 172,1 ppm. Ainda neste espectro, observa-se

acoplamento entre o carbono mais desprotegido, a 179,5 ppm, e os sinais em forma de multipletto atribuído às ressonâncias dos oito prótons H-5''', H-6''' e H-6'' e H-7''. Este acoplamento permitiu assim atribuir o sinal a 179,5 ppm à sobreposição dos sinais gerados por C-7''' e C-8''. O espectro de massa deste composto evidencia o ião molecular a  $m/z$  1024, que corresponde ao ião  $[M + H]^+$  da piridoporfirina **17** de partida di-substituída com duas moléculas de anidrido succínico, corroborando com a estrutura proposta para o derivado **28**.

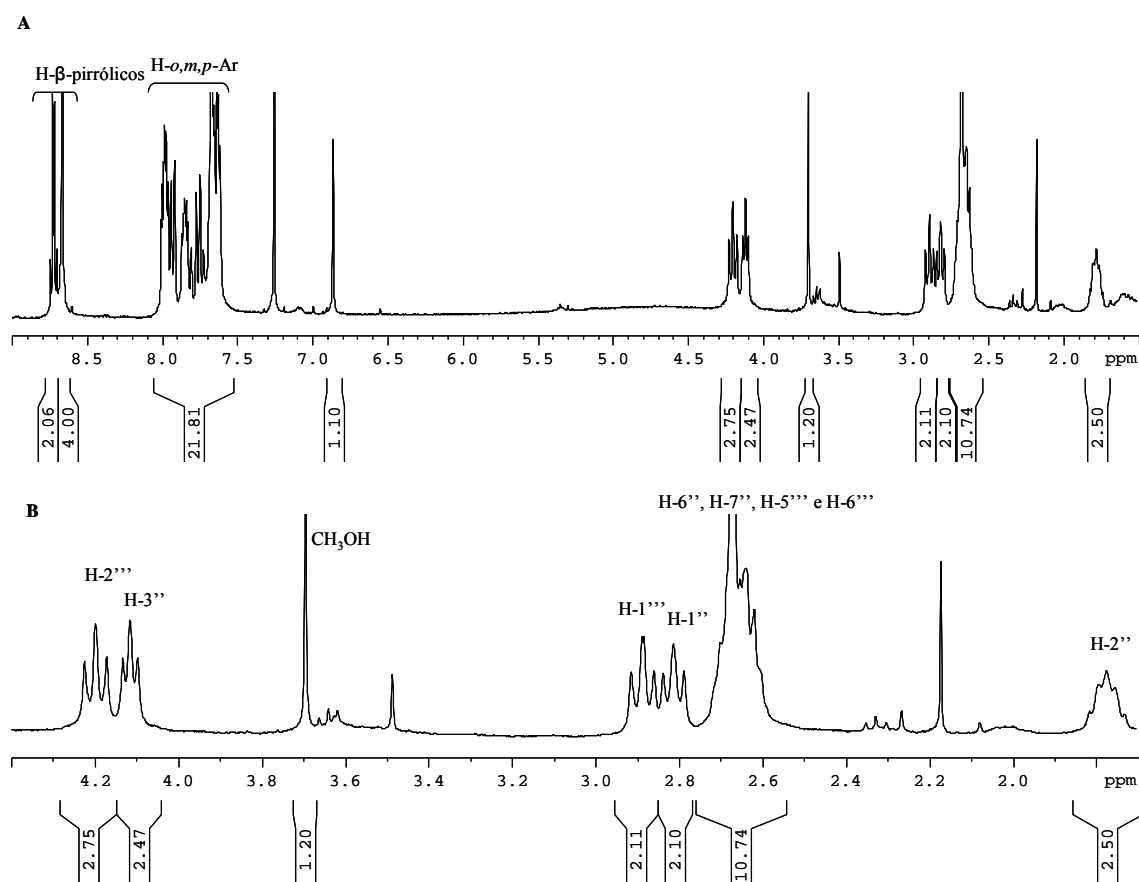


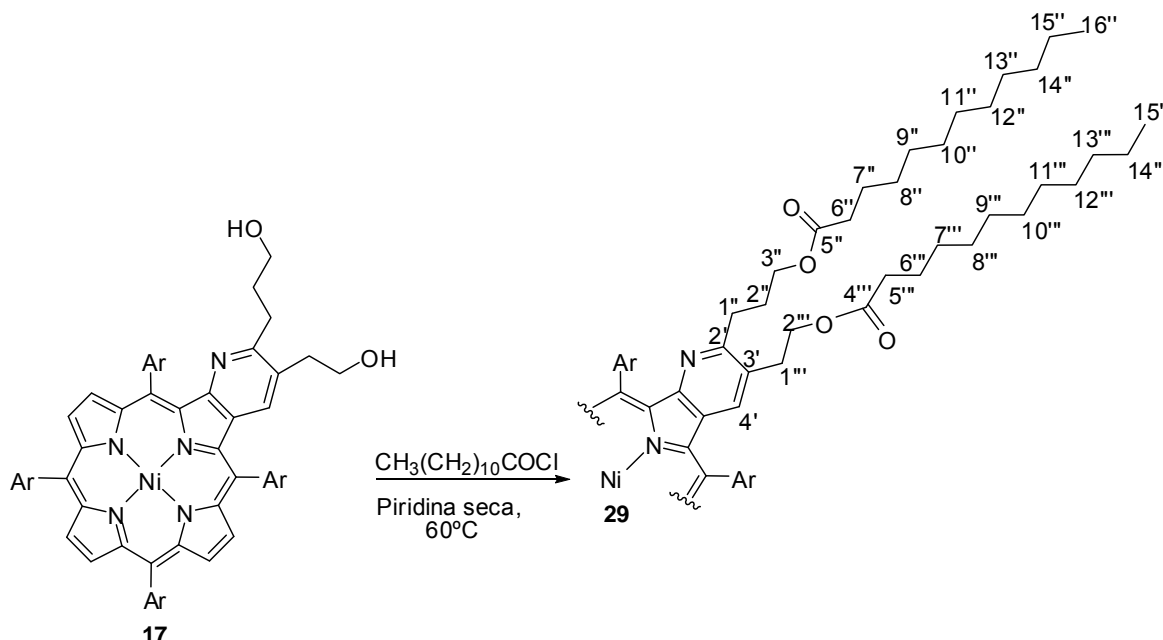
Figura 9- Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **28**. (A) Espectro total. (B) Ampliação da zona alifática.

#### 2.4.3- Reacção de acoplamento de cloreto de dodecanoílo ao derivado **12**

Para o estudo do acoplamento do derivado **17** com o cloreto de dodecanoílo, adicionaram-se cinco equivalentes de cloreto à piridoporfirina **17**, em piridina seca (Esquema 24). Verificou-se, por TLC e após vinte horas de reacção a 60°C, a conversão



total da porfirimina de partida num único composto de cor rosa. Após arrefecimento, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e, após cristalização numa mistura de diclorometano/metanol, o derivado **29** foi obtido com um rendimento de 96%.



Esquema 24

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  deste derivado apresenta, como seria de esperar, características comuns à piridoporfirimina de partida **17**. A principal diferença nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes dois derivados, reside nos sinais gerados pelos prótons H-6'' a H-16'' e H-5''' a H-15'''. Por comparação com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da sua porfirimina precursora, os sinais gerados por estes prótons surgem na zona alifática do espectro como quatro tripletos a 0,82 ppm ( $J = 6,9$  Hz), 0,85 ppm ( $J = 6,7$  Hz), 2,26 ppm ( $J = 7,6$  Hz) e 2,32 ppm ( $J = 7,6$  Hz) e ainda como dois multipletos entre 1,13 e 1,25 ppm e entre 1,52 e 1,68 ppm. As correlações observadas no espectro de HMBC entre o sinal gerado pela ressonância de H-3'' e o do carbono a 174,0 ppm, e a ressonância de H-2''' e a do carbono a 173,6 ppm, permite identificar os sinais destes carbonos como C-5'' e C-4''', respectivamente. Os dois sinais em forma de tripleto, a 2,32 ppm e a 2,26 ppm, são gerados pela ressonância de H-6'' e H-5''' respectivamente. A existência de correlação observada no espectro de COSY (Figura 10) entre estes sinais em forma de tripleto e o multipletos entre 1,52 e 1,68 ppm, permite concluir que os prótons H-7'' e H-6''' geram este sinal. Por

sua vez, as correlações deste sinal com o multipeto entre 1,13 e 1,25 ppm, que integra para 32 prótons, permite concluir que este multipeto é gerado pela ressonância dos prótons H-8'' e H-7''' e pelos restantes 28 prótons CH<sub>2</sub>. Por fim, o sinal de correlação no mesmo espectro entre este sinal em forma de multipeto e os dois tripletos na zona mais protegida do espectro, 0,82 ppm e 0,85 ppm, cuja integração revela um total de 6 H, permite inferir que estes são gerados pela ressonância de seis prótons do tipo CH<sub>3</sub>, C-16'' e C-15'''.

O espectro de massa em Maldi apresenta um ião molecular a  $m/z$  1188 ( $[M + H]^+$ ), comprovando o acoplamento a duas unidades de cloreto de dodecanoílo.

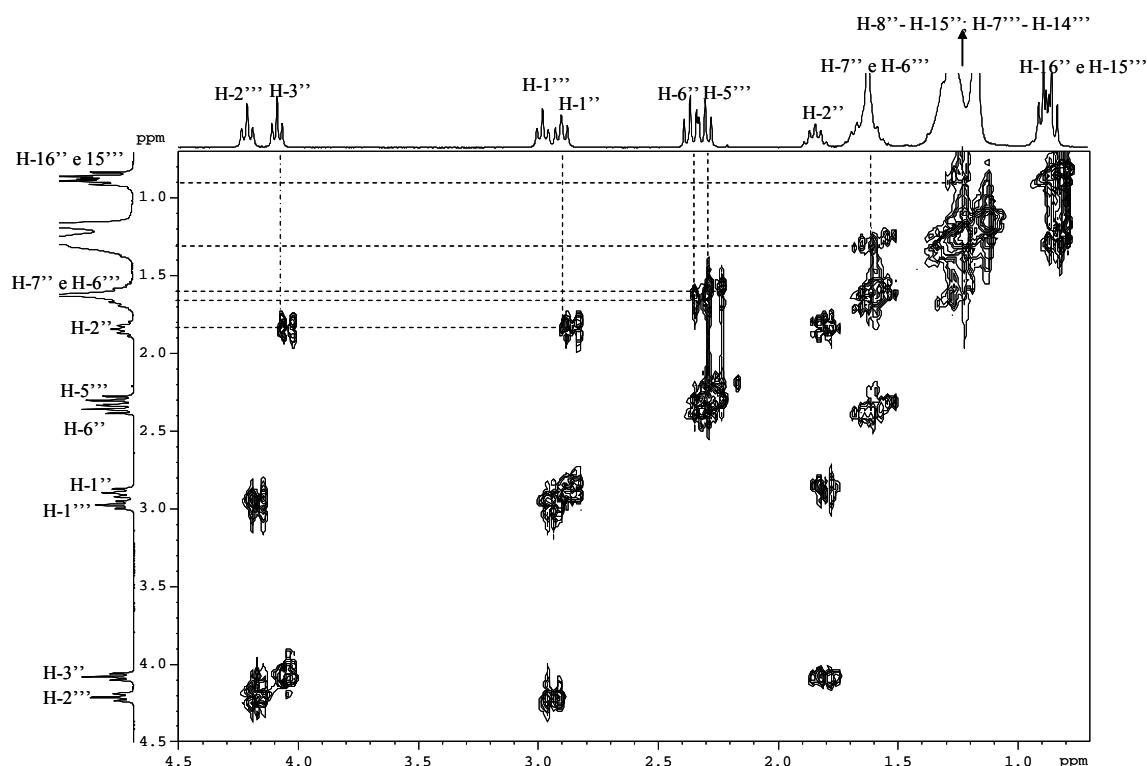


Figura 10- Ampliação do espectro de COSY do derivado **29**.

A estrutura do derivado **29** foi ainda confirmada por difractometria de raios-X, (Figura 11). Os resultados obtidos confirmam a estrutura proposta e revelam também um empacotamento interessante destas moléculas na rede cristalina. Analisando a Figura 11b observa-se que moléculas individuais da porfirina **29** se organizam de forma linear e mediada por interações C-H $\cdots$  $\pi$  entre os substituintes *meso*-fenilo de moléculas vizinhas. O empacotamento destas estruturas no espaço, através de interações cabeça-cauda, forma a estrutura supramolecular representada na Figura 11c.

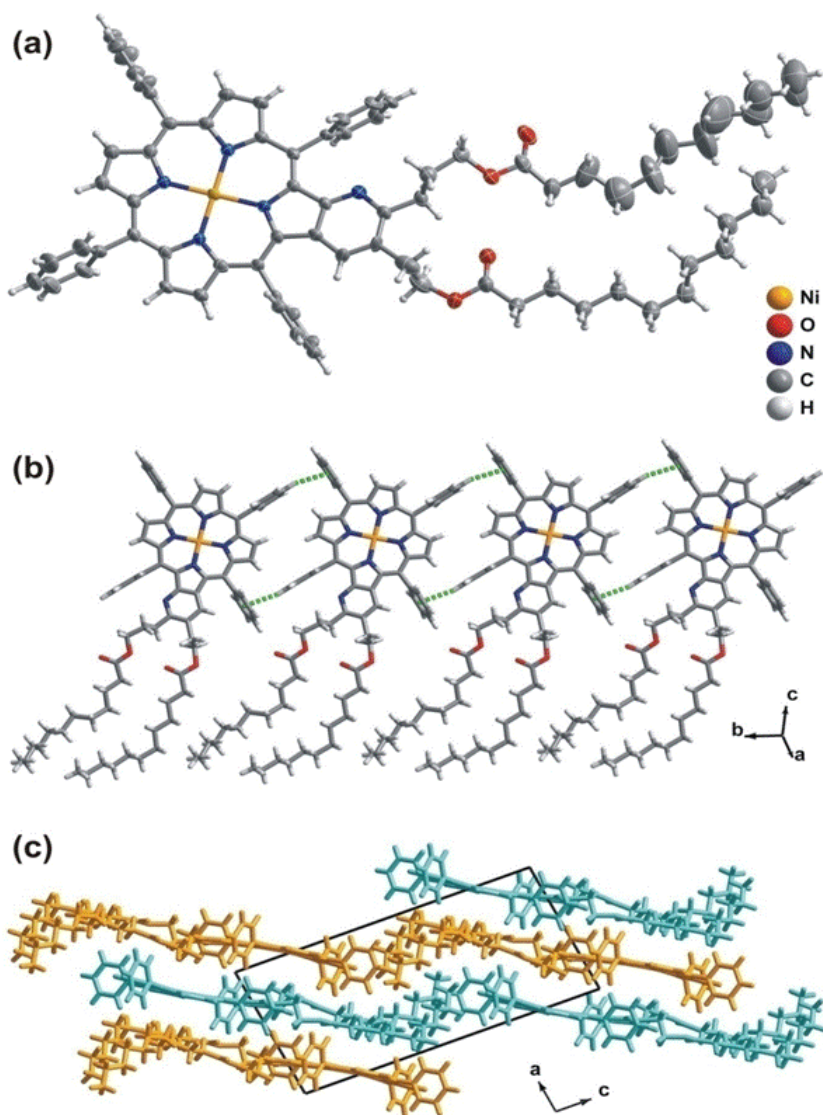


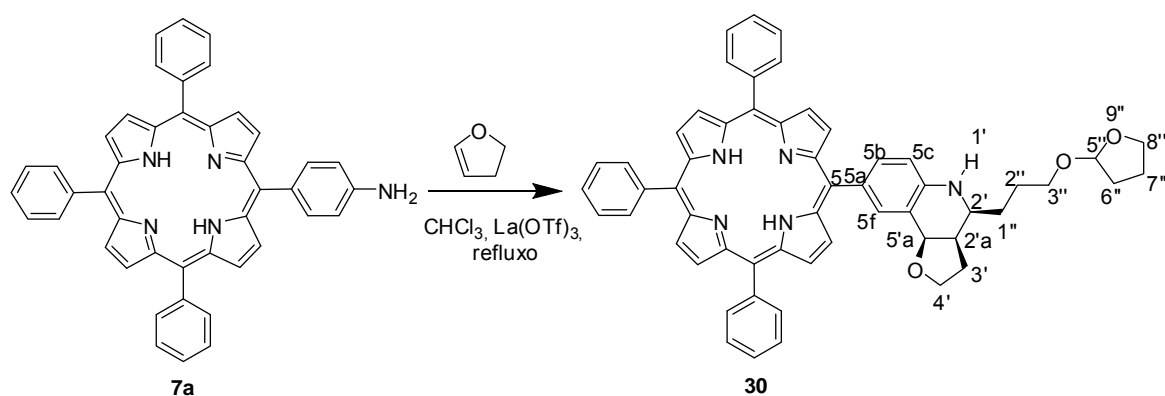
Figura 11- Imagem obtida por difractometria de Raios-X. (A)- Unidade molecular do derivado **29**. (B) Alinhamento linear de moléculas individuais mediada por interacções C–H $\cdots\pi$  entre os grupos *meso*-fenilo de moléculas vizinhas. (C) Empacotamento supramolecular das estruturas lineares.

## 2.5- REACÇÃO DA 5-(4-AMINOFENIL)-10,15,20-TRIFENILPORFIRINA **7a** COM 2,3-DI-HIDROFURANO

Nas secções anteriores procurou-se demonstrar as potencialidades de funcionalização das posições  $\beta$ -pirrólicas de 2-amino-*meso*-tetra-arilporfirinas através de reacções em dominó com éteres enólicos cíclicos e catalisadas por triflato de lantânio. A

metodologia sintética abordada para a síntese de pirido[2,3-*b*]porfirinas demonstrou ser bastante versátil e os produtos pretendidos foram obtidos em condições suaves e com rendimentos razoáveis. Em seguida, são descritos os resultados obtidos quando esta metodologia foi aplicada na funcionalização de porfirinas contendo grupos amino nas posições *meso*, com o objectivo de preparar *meso*-quinolin-6-ilporfirinas. Esta metodologia poderá ser uma via alternativa à síntese directa (a partir da condensação do pirrol e de 2-cloroquinolina-3-carbaldeído) descrita na literatura para a preparação deste tipo de compostos.<sup>57</sup>

Estes estudos foram então iniciados pela reacção da *meso*-5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina com o éter enólico cíclico 2,3-di-hidrofurano (Esquema 25), segundo o procedimento experimental anteriormente descrito para a síntese de pirido[2,3-*b*]porfirinas (parte experimental). Tal como nas reacções descritas anteriormente, também aqui foi usado triflato de lantânio como catalisador. Neste caso, após 24 horas de reacção, observa-se por TLC a conversão quase total da porfirina de partida num composto de cor rosa. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi directamente aplicada numa coluna de sílica usando diclorometano como eluente. A fracção maioritária foi recolhida e após cristalização em diclorometano/ éter de petróleo foi obtido o derivado **30** com um rendimento de 83%.



Esquema 25

A elucidação estrutural do composto **30** foi iniciada pela análise do seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 12). Na zona aromática, este espectro apresenta para além dos sinais gerados pelas ressonâncias dos oito prótons β-pirrólicos (singuleto a 8,83 ppm e multipletos

a 8,95-8,99 ppm), os sinais gerados pelas ressonâncias dos dezoito prótons dos grupos fenilo substituintes. Estes sinais, surgem sob a forma de dois multipletos na zona de ressonância típica dos prótons dos grupos fenilo de *meso*-tetra-arilporfirinas, e um duplete ( $\delta = 8,16$  ppm) e dois duplos dupletos ( $\delta = 7,87$  e  $6,85$  ppm) integrando para um próton cada. Tendo presente esta informação e considerando a existência, no espectro de COSY, de um sinal de correlação entre os dois duplos dupletos, estes foram identificados como H-5b e H-5c ( $7,87$  e  $6,85$  ppm, respectivamente). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta uma zona alifática mais complexa, onde é possível distinguir vários sinais em forma de multipletos e ainda um duplete, correspondentes a um total de vinte e seis prótons. A identificação inequívoca destes sinais apenas foi conseguida recorrendo aos estudos bidimensionais em COSY, HSQC e HMBC.

Neste caso, o espectro de HMBC foi bastante útil na identificação do sinal de C-5'a. Este carbono é o único carbono alifático que pode apresentar a  $^3J$  uma correlação com um dos prótons do fenilo da porfirimina (H-5f), e foi por isso identificado como sendo responsável pelo sinal a  $75,9$  ppm. Com base no espectro de HSQC o sinal de H-5'a foi então atribuído ao sinal em forma de duplete a  $5,35$  ppm. Este sinal apresenta uma constante de acoplamento de  $7,7$  Hz, sugerindo a existência de uma configuração *cis* entre H-5'a e H-2'a. Partindo deste sinal, a análise dos espectros de COSY e de HSQC permitiu a identificação dos sinais de carbono<sup>1</sup> e de próton das posições 2'a ( $42,7$  e  $42,8$  ppm e multiplete a  $2,76$ - $2,78$  ppm) e ainda 2' ( $52,5$  ppm e multiplete a  $3,72$ - $3,77$  ppm), H-3' ( $24,1$  ppm e multipletos a  $1,95$ - $2,01$  e  $2,25$ - $2,29$  ppm) e ainda H-4' ( $130,7$  e multiplete  $4,04$ - $4,08$  ppm). Para a confirmação da estereoquímica foi analisado o espectro de NOESY (Figura 13), o qual apresenta um sinal de correlação espacial entre H-2'a e H-5'a, comprovando a existência da configuração *cis* entre estes dois prótons. Este espectro ainda revela um sinal de correlação entre H-2'a e H-2', sugerindo que também estes dois prótons se encontram segundo uma configuração *cis*.

A identificação dos sinais gerados pelas ressonâncias dos prótons do grupo protector de tetra-hidrofurano, H-5'' a H-8'' foi feita com base na atribuição dos carbonos mais desprotegido da zona alifática, a  $103,97$  e a  $104,0$  ppm, ao carbono C-5'', por serem os desvios químicos típicos de carbonos do tipo acetal. A análise do espectro de HMBC foi

<sup>1</sup> Também neste caso, o sinal de alguns carbonos apresenta-se desdobrado devido à presença de diastereómeros.

mais uma vez essencial, permitindo a atribuição dos prótons H-3'' e H-8'' aos multipletos entre 3,51 e 3,52 ppm e entre 3,78 e 3,98 ppm. O espectro de massa em Maldi do composto **30** apresenta um íon molecular a um valor de  $m/z$  840 ( $[M+H]^+$ ), sugerindo também que a presença de uma molécula na qual se encontram incorporadas três unidades de 2,3-di-hidrofurano.

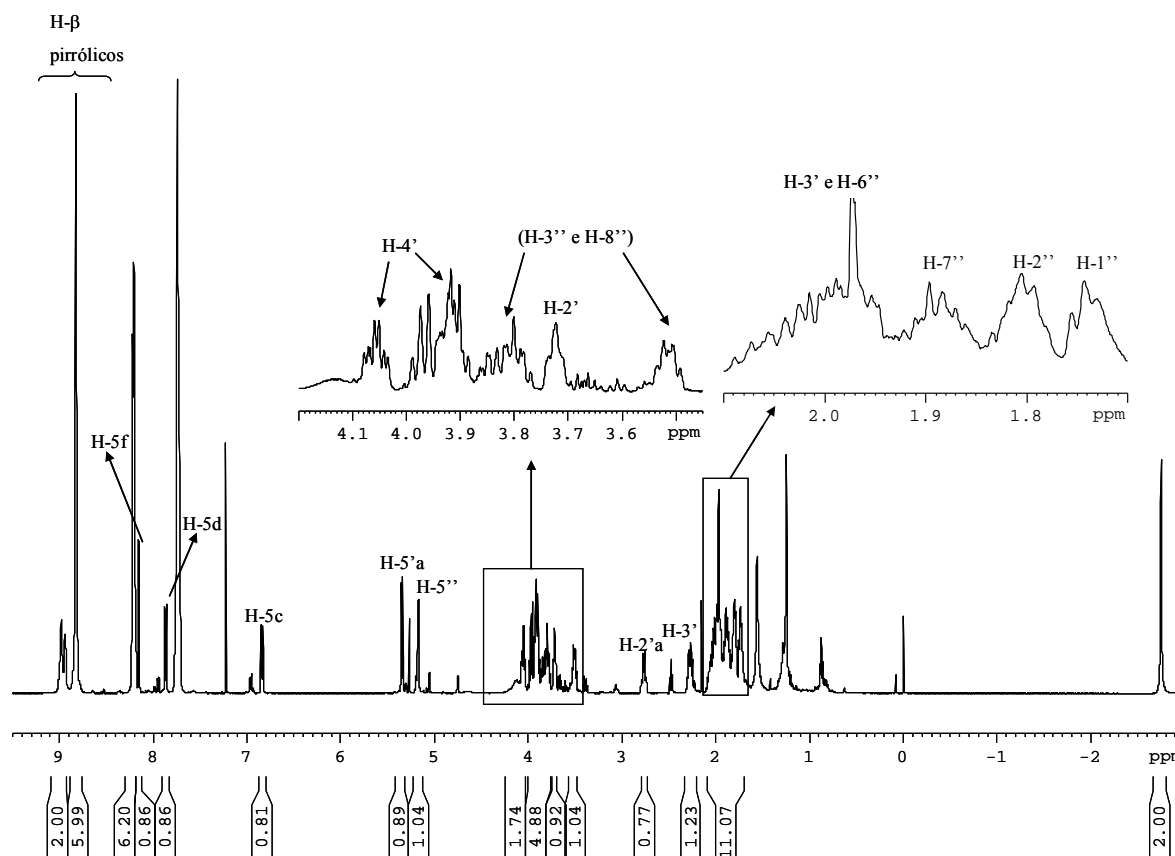


Figura 12- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **30**.

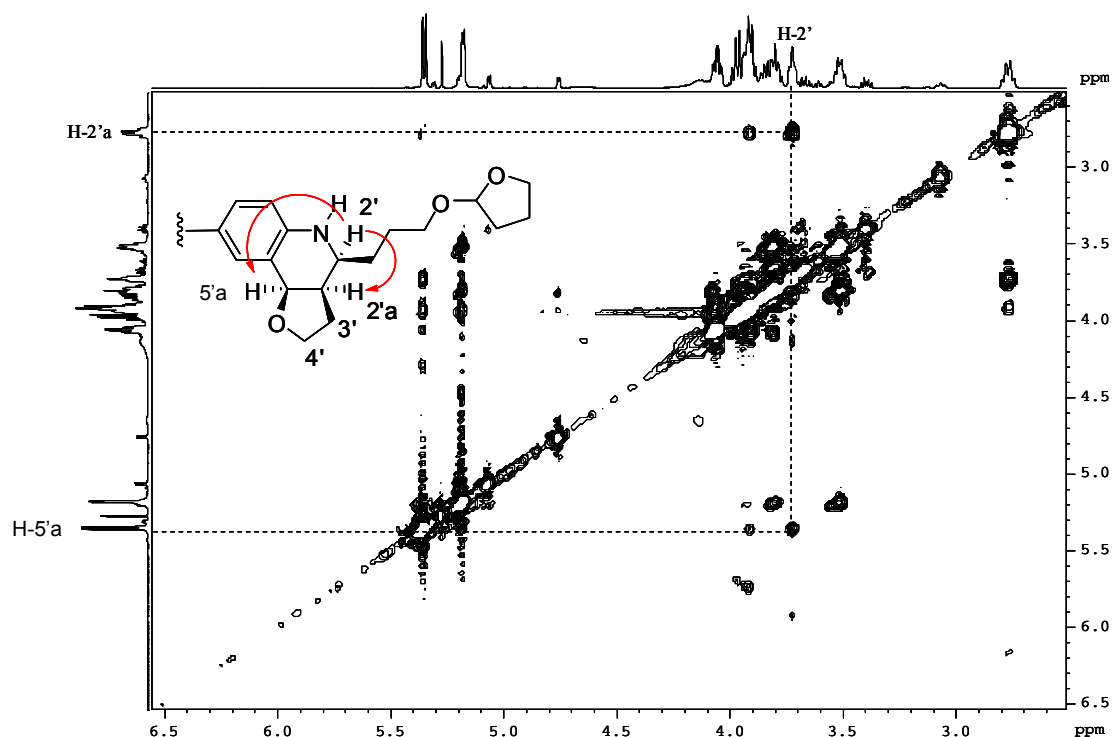


Figura 13- Espectro parcial de NOESY do derivado **30**.

#### 2.5.1. Reacção do derivado **30** com ácido *p*-toluenossulfónico

A primeira tentativa de formação da *meso*-quinolin-6-ilporfirina **32** (Esquema 26) foi também baseada nas condições experimentais optimizadas anteriormente para a síntese de pirido-[2,3-*b*]porfirinas. Relembrando o procedimento experimental usado, após total desaparecimento da porfirina de partida e do intermediário de tipo imina formado, adicionou-se à mistura reaccional uma solução de ácido *p*-toluenossulfónico em metanol. A reacção foi mantida à temperatura ambiente, protegida da luz e sob agitação, durante quatro horas, findas as quais se observou por TLC, a conversão da mistura complexa em dois compostos de cor rosa, sendo um deles francamente maioritário. De seguida, a mistura reaccional foi neutralizada com uma solução aquosa de carbonato de potássio e, após extracção com diclorometano, foi seca através de sulfato de sódio anidro. A purificação foi efectuada por cromatografia em coluna, usando clorofórmio como eluente, e foram separadas as duas fracções de cor rosa. A fracção menos polar, claramente maioritária, foi identificada como sendo constituída pela porfirina **31** que foi obtida com um rendimento





hidroxilo terminal. A primeira evidência da formação do composto **31**, surge pela análise do seu espectro de massa obtido em MALDI. Neste espectro, destaca-se a presença de um ião molecular a  $m/z$  770, com menos uma unidade de massa do que o composto esperado **32** e também menos 71 unidades de massa do que o seu composto precursor **30**. O ião obtido deverá então ser representativo da perda do grupo protector. Dadas as semelhanças estruturais entre os compostos **30** e **31**, os seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  são bastante semelhantes entre si. De seguida, realçam-se as principais diferenças entre eles e que suportam a estrutura proposta. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **31**, a zona alifática, entre 1,76 e 2,36 ppm é bastante menos complexa do que a do seu precursor **30**: a alteração da integração dos multipletos que caracterizam esta zona, totalizando apenas seis prótons (H-1'', H-2'' e H-3'') é também ela indicativa da perda do grupo protector hidrofurano. Relativamente ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , a hipótese da desprotecção do grupo hidroxilo terminal é reforçada pela ausência do sinal característico do carbono ligado ao átomo de oxigénio, a 104,0 ppm. À semelhança do caso anterior, o assinalamento da ressonância dos prótons e dos carbonos no respectivo espectro de RMN foi confirmada pela análise dos seus espectros de RMN de COSY, HSQC e HMBC.

Relativamente ao composto minoritário, o derivado **32**, a sua caracterização estrutural foi de igual forma efectuada por técnicas de espectrometria de massa em MALDI, UV-vis e RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e recorrendo a técnicas de RMN bidimensional.

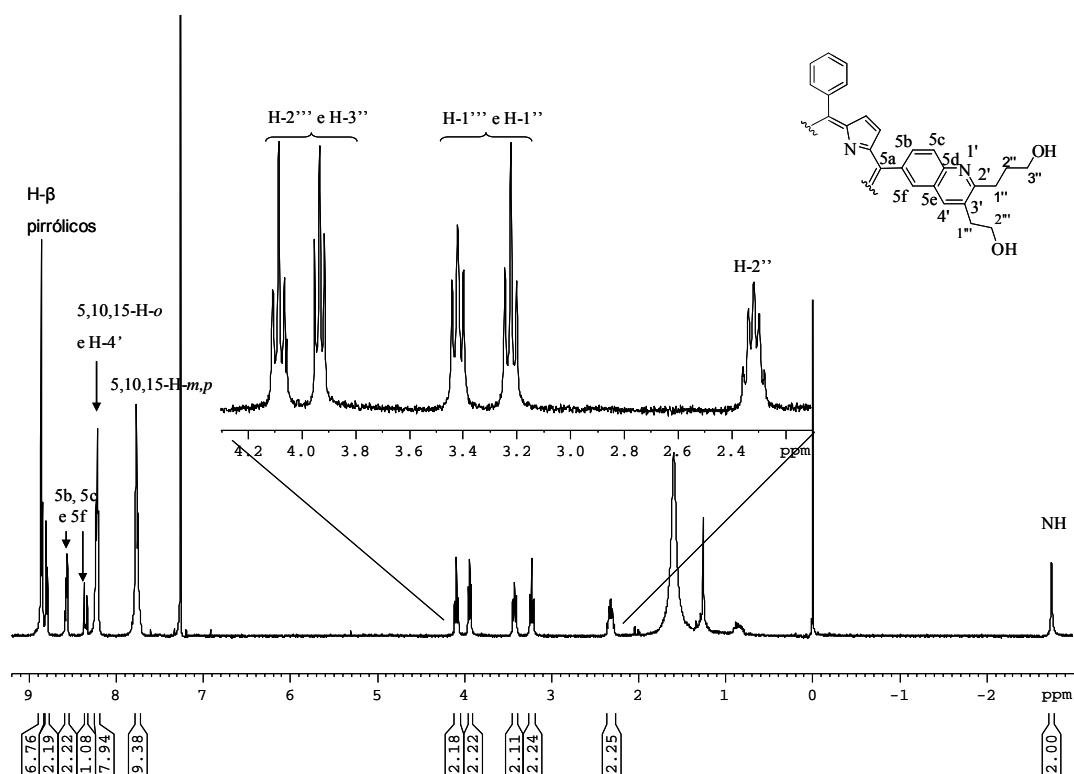


Figura 14- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **32**.

Uma vez identificados alguns prótons aromáticos, o espectro de COSY foi particularmente útil na elucidação dos prótons das duas cadeias hidroxiladas das posições 2 e 3 do núcleo da quinolina. Assim, neste espectro observa-se correlação entre o sinal de H-2'', o único que justifica o sinal em forma de quinteto a 2,32 ppm, com os sinais que surgem como tripletos a 3,43 ppm e 3,94 ppm, que são por isso atribuídos às ressonâncias de H-1'' e a H-3'', respectivamente. Os restantes dois sinais em forma de triplete da zona alifática, a 3,22 ppm e a 4,09 ppm, que também apresentam um sinal de correlação entre si no mesmo espectro de COSY, são então gerados pela ressonância dos restantes prótons deste tipo, H-1''' e H-2''', respectivamente, que pertencem à mesma cadeia substituinte.

A ocorrência da reacção de aromatização do anel de tetra-hidropiridina com abertura do anel de tipo furano fundido (derivado **30**), traduz-se no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **32** também pelo desaparecimento dos sinais característicos de H-6'a, H-2'a e de H-2' e pelo aparecimento de um singuleto gerado pela ressonância de H-4'. Considerando a existência de correlação no espectro de HMBC entre o sinal de C-1''' e o multiplete que surge na zona de ressonância característica dos H-o dos grupos *meso*-fenilo substituintes da porfírina ( $\delta$  8,20-8,23 ppm), conclui-se que o sinal de H-4' se encontra

sobreposto neste multipletto. Paralelamente, considerando ainda o espectro de HMBC, é também possível observar a existência de outra correlação importante, entre o sinal de C-5' e o mesmo multipletto, só justificável pela presença do sinal de H-4'. Esta afirmação é ainda suportada pela análise do integral deste sinal, que é gerado pela ressonância de sete prótons, seis dos quais os H-*o* dos grupos *meso*-fenilo da porfírina.

### 2.5.3. *Otimização das condições reaccionais de síntese de meso-quinolin-6-ilporfirinas*

Os resultados experimentais descritos anteriormente, evidenciam uma maior estabilidade deste derivado, comparativamente ao seu análogo da posição  $\beta$ -pirrólica, face ao processo de abertura do anel do tipo furano e oxidação do anel de tetra-hidropiridina fundido ao grupo arilo, em meio ácido. Face a estes novos resultados, tornou-se necessário o desenvolvimento de uma metodologia alternativa que promova este passo reaccional, favorecendo assim a formação de *meso*-quinolin-6-ilporfirinas. Numa primeira abordagem, optou-se por prolongar o tempo da reacção na presença de meio ácido, *p*-TsOH em metanol, mantendo a temperatura ambiente. No entanto, ao fim de 24 horas, o controlo da reacção por TLC não mostrou qualquer alteração significativa na distribuição dos produtos. Também se verificou, mantendo a temperatura ambiente, que o aumento da quantidade de ácido *p*-toluenossulfónico (cinco vezes superior) não foi favorável para a formação do derivado **32**. Uma situação análoga ocorreu quando se aumentou a temperatura da reacção para 40°C e se manteve o tempo da reacção de 25 horas. Tentou-se ainda forçar o processo recorrendo a dois oxidantes, a DDQ e o nitrobenzeno, na ausência de condições acídicas. No primeiro caso, a adição de DDQ em tolueno e a refluxo, conduziu após duas horas à formação de vários compostos verdes e bastante polares. Repetiu-se este procedimento experimental, desta vez à temperatura ambiente, e observa-se a formação de um novo composto, mais polar do que o material de partida mas menos polar do que o composto pretendido, cuja estrutura não foi identificada. As tentativas de oxidação usando nitrobenzeno, foram iniciadas por adição de uma mistura de nitrobenzeno em ácido acético à temperatura ambiente. Ao fim de 24 horas, não se tendo verificado qualquer alteração, decidiu-se refluxar a mistura reaccional durante mais 24 horas, e também neste caso o reagente de partida se mantém intacto. O aumento da quantidade de ácido acético teve como consequência a formação de uma mistura complexa e de difícil purificação de

compostos bastante menos polares do que o reagente de partida e nenhum deles correspondente ao composto pretendido.

Estes resultados levaram-nos a substituir o ácido. Desta forma, adicionou-se à mistura reaccional que contém o derivado **30**, uma solução de ácido clorídrico em acetonitrilo a uma concentração de 2M. Após apenas 10 minutos de reacção, observa-se por TLC e de forma similar ao tratamento com ácido *p*-toluenossulfónico, a conversão total do reagente de partida **30** no produto **31**. No entanto, e segundo esta metodologia, o aumento do tempo da reacção é acompanhada pela pretendida abertura do anel de furano e oxidação do anel de tetra-hidropiridina fundido ao grupo arilo: após 16 horas à temperatura ambiente observa-se por TLC, o desaparecimento do composto **31** e a formação de um composto maioritário, de cor rosa, identificado como o derivado pretendido **32**. A reacção foi então terminada por neutralização com uma solução aquosa e saturada de hidrogenocarbonato de sódio, lavagem com água destilada e secagem através de sulfato de sódio anidro. Após purificação por cromatografia de coluna e cristalização numa mistura de diclorometano/ éter de petróleo, o derivado **32** é obtido puro com um rendimento de 83 %.

Apesar do rendimento obtido segundo este procedimento ter sido bastante razoável, foram ainda testadas duas outras aproximações com o objectivo de efectuar a síntese directa do derivado **32** sem isolar o seu precursor **31**. Numa primeira abordagem, o derivado **30** foi preparado de acordo com o descrito anteriormente. Após se verificar por TLC a conversão quase total da porfirina de partida no composto **30**, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, e a mistura reaccional foi dissolvida em 2 mL de uma solução de ácido clorídrico em acetonitrilo 2M. A reacção foi deixada à temperatura ambiente e em contacto com o ar durante a noite. Após os procedimentos usuais de neutralização e de purificação usuais, o composto pretendido **32** foi obtido com um rendimento global de 54%. Ainda a referir que foi também considerada a formação do derivado **32** sem efectuar a troca de solvente. Neste caso, a formação do derivado **30** foi seguida da adição directa de ácido clorídrico; verificou-se a rápida desprotecção do grupo hidroxilo terminal (15 min.), mas ao contrário do esperado, a conversão deste intermediário no derivado **32** que foi bastante mais lenta: após 24 horas de reacção a 50°C, a percentagem de conversão foi de apenas cerca de 10% e só decorridas 72 horas de reacção foi possível obter o derivado pretendido após purificação com um rendimento de

48%. Por fim, estas reacções foram também testadas usando como solvente de partida o acetonitrilo. No entanto, devido a problemas de insolubilidade da porfirina neste solvente esta abordagem foi abandonada.

Como conclusão, as melhores condições reacionais para a preparação de *meso*-quinolin-6-ilporfirinas do tipo **32** envolvem a reacção da 5-(4-amino)-10,15,20-trifenilporfirina **7a** com o 2,3-di-hidrofurano em clorofórmio, a refluxo, e na presença de triflato de lantânio como catalisador, seguida do tratamento com uma solução de ácido clorídrico em acetonitrilo à temperatura ambiente.

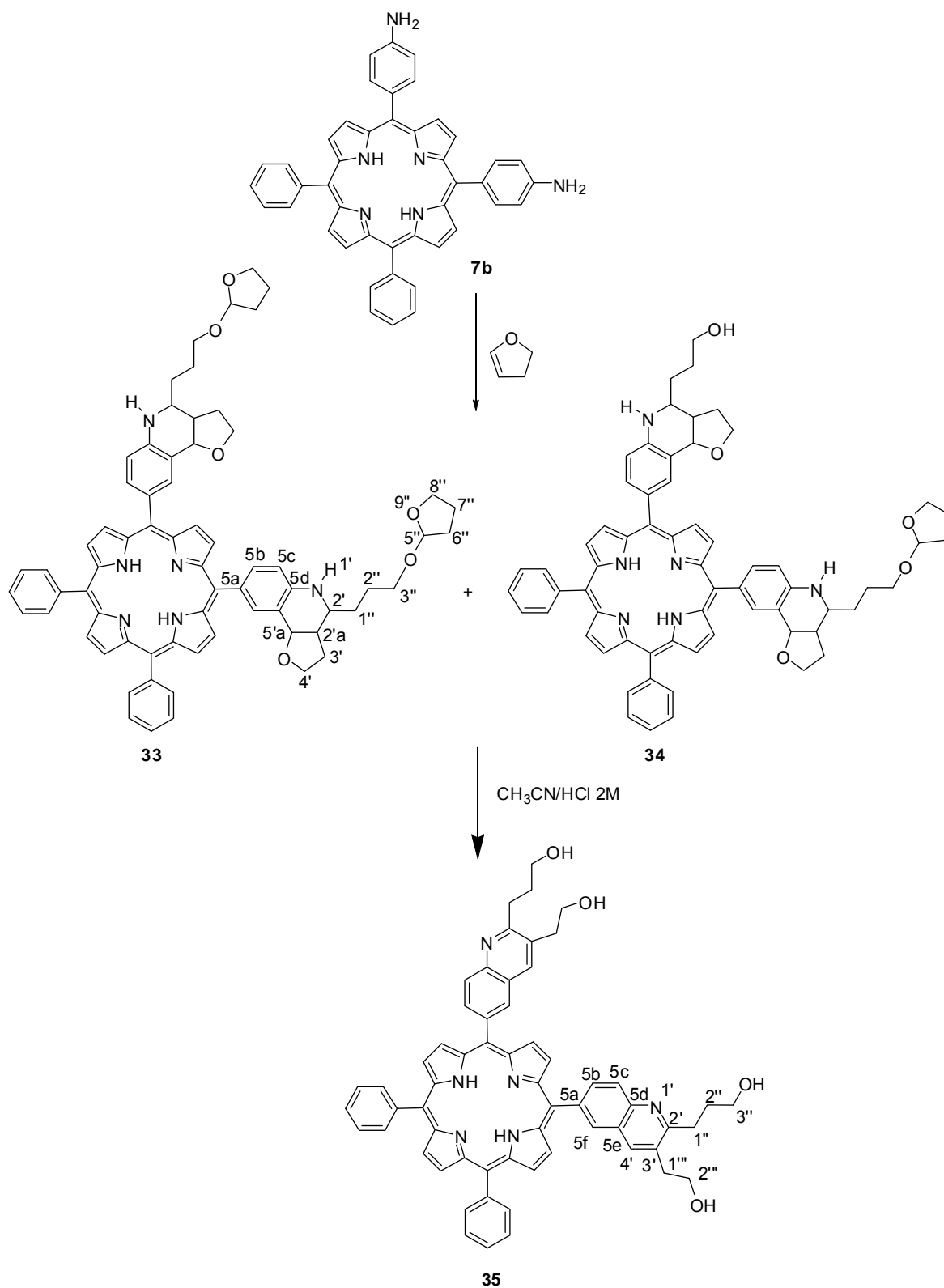
## 2.6. REACÇÃO DA 5,10-BIS(4-AMINOFENIL)-10,15-DIFENILPORFIRINA COM 2,3-DI-HIDROFURANO

Depois de estabelecidas as condições experimentais para a preparação de *meso*-quinolin-6-ilporfirinas, o estudo da reactividade de *meso*-amino-porfirinas com o 2,3-di-hidrofurano prossegue com a tentativa de aplicação desta metodologia na preparação também de *meso*-tetra-arilporfirinas estruturalmente análogas mas contendo dois grupos substituintes do tipo quinolino (Esquema 27).

Assim, procedeu-se à reacção de Hetero-Diels-Alder utilizando a porfirina 5,10-bis(4-aminofenil)-15,20-difenilporfirina como porfirina de partida (Esquema 27), com o éter enólico cíclico (18 equivalentes), em clorofórmio e usando de igual forma triflato de lantânio como catalisador. Neste caso, verificou-se por TLC que após 24 horas a refluxo, tinha ocorrido o consumo total da porfirina de partida e a formação de dois compostos de cor rosa. A reacção foi terminada de acordo com os procedimentos usuais (lavagem com água e extracção da fase orgânica com diclorometano e secagem através de sulfato de sódio anidro). Em seguida, a mistura foi purificada por cromatografia preparativa de camada fina a fim de separar os dois produtos maioritários da reacção que foram identificados como sendo os produtos **33** (menor  $R_f$ , 50%) e **34** (maior  $R_f$ , 7%).

O espectro de massa do composto com maior  $R_f$  apresenta como pico base o sinal a  $m/z$  995 e que corresponde ao ião  $[M+H]^+$  do composto **34**. Por sua vez, o espectro de massa do composto com menor  $R_f$  apresenta um ião molecular a  $m/z$  1066, mais 71 unidades de massa do que o anterior e foi atribuído ao ião  $[M+H]^+$  composto **33**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **33**, é bastante semelhante ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **30**, com apenas uma posição *meso* substituída. Na zona aromática, este espectro apresenta de igual forma, as ressonâncias geradas pelos prótons  $\beta$ -pirrólicos na forma de um singuleto a 8,81 ppm e um multiplete (8,92-8,96 ppm), num total de oito prótons. As ressonâncias geradas pelos prótons dos grupos fenilo não substituídos surgem agora sob a forma de um multiplete entre 7,72 e 7,76 ppm que integra para seis prótons, e as ressonâncias dos prótons dos grupos fenilo substituídos surgem agora sob a forma de dois duplos dupletos, a 6,87 e a 7,88 ppm e que integram para dois prótons cada, e ainda outros dois prótons que surgem no sinal sob a forma de multiplete entre 8,16 e 8,22 ppm. A soma dos valores dos respectivos integrais, totaliza dezasseis prótons fenólicos, indicando que os dois grupos amino participaram em reacções do tipo dominó com o 2,3-di-hidrofurano. Por outro lado, a alteração da integração dos sinais na zona alifática do espectro do derivado **33** face ao espectro do derivado **30** mostram também claramente a alteração de ambiente químico sentido e permitem concluir quanto ao tipo de substituição: desta forma, e por comparação, o sinal dos prótons H-5'a foi então atribuído ao duplete a 5,38 ppm (com um valor de integração de dois), com uma constante de acoplamento de 7,8 Hz, sugerindo também a existência de uma configuração *cis* entre este e o próton H-2'a. O sinal de H-5'' surge então a menores desvios químicos e também na forma de um multiplete entre 5,19 e 5,23 ppm, Já os sinais característicos dos prótons H-2', H-1''-H-3'' e H-1'-H-3', assim como os prótons do grupo furano protector, surgem de igual forma com a mesma multiplicidade, multipletos, e a desvios químicos bastante semelhantes aos descritos para os derivado **30**. No entanto, a duplicação do valor de cada um dos integrais destes sinais comprova mais uma vez a presença de dois substituintes deste tipo na molécula.



Esquema 27

### 2.6.1. Reacção com ácido clorídrico

A estratégia seguida para a preparação da porfirimina **35** envolveu, de forma similar à preparação de piridoporfirinas em apenas uma posição *meso*, a reacção de abertura do anel de furano (neste caso concreto dos dois anéis) seguida de oxidação dos dois anéis de piridina, usando para tal uma solução de ácido clorídrico em acetonitrilo a uma concentração de 2M. Neste caso, após 16 horas, verifica-se a formação de um composto francamente maioritário e de cor rosa. Após neutralização e purificação por cromatografia preparativa de camada fina, obteve-se o composto pretendido **35** com um rendimento de 80%. Quando se examina o espectro de massa em Maldi desta fracção, observa-se o ião molecular  $[M + H]^+$  a um valor de  $m/z$  921. Contudo, o pico base deste espectro não corresponde a este ião mas sim a um sinal com menos 18 unidades de massa do que o ião molecular e que surge a  $m/z$  903. Outra perda consecutiva de 18 Da pode também ser observada, ainda que com uma abundância de apenas 10%. Estes fragmentos sugerem a ocorrência, em fase gasosa, de reacções de desidratação das cadeias laterais da piridoporfirimina **35**. Há ainda a referir quando a reacção ocorre sem isolar o composto intermediário, o composto pretendido é obtido com um rendimento global de 51 %.

## 2.7. CONCLUSÃO

O trabalho descrito neste capítulo permitiu concluir que *meso*-tetra-arilporfirinas funcionalizadas com grupos amino nas posições  $\beta$ -pirrólicas e nas posições *meso*, participam eficientemente em reacções do tipo dominó com éteres enólicos cíclicos. Destas reacções resultam, como produtos maioritários, derivados de tetra-hidropiridinas (partindo de 2-aminoporfirinas) e derivados de tetra-hidroquinolinas (partindo de *meso*-aminoporfirinas). As reacções com os dois éteres enólicos são diastereo-selectivas e permitem obter exclusivamente o isómero *cis*.

O tratamento em meio ácido dos derivados obtidos promove uma reacção de oxidação e permite obter pirido[2,3-*b*]porfirinas e *meso*-quinolin-6-ilporfirinas com dois grupos hidroxilo terminais, em rendimentos razoáveis. Este tratamento apresenta ainda a vantagem de suprimir produtos secundários, facilitando assim a separação cromatográfica.



Verificou-se, no entanto, que os derivados de tetra-hidroquinolinas são bastante mais estáveis quando sujeitos a este tratamento do que os derivados de tetra-hidropiridinas, sendo necessárias condições mais agressivas para promover a formação de *meso*-quinolin-6-ilporfirinas.

Foi também efectuado um estudo do efeito da natureza electrónica do substituinte usando como porfirinas de partida 2-amino-*meso*-tetra-arilporfirinas com grupos substituintes *meso*-fenilo não substituídos e com substituintes dadores/sacadores de electrões. Da análise dos resultados obtidos conclui-se que, para ambos os éteres enólicos testados, os melhores rendimentos são obtidos quando se usam porfirinas com grupos *meso*-fenilo não substituídos.

Algumas das potenciais vias de funcionalização destes derivados foram ainda abordadas: das reacções de esterificação com anidrido succínico e com cloreto de dodecanoílo foram obtidas novas porfirinas com características estruturais atractivas para o futuro desenvolvimento da sua aplicação como potenciais fotossensibilizadores em PDT.

Resta apenas referir que parte do trabalho descrito neste capítulo deu origem a uma publicação científica.<sup>58</sup>

## 2.8. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.8.1. Reagentes, solventes e equipamento

Os reagentes comerciais utilizados nas transformações e nas sínteses estudadas foram usados sem qualquer purificação prévia, visto serem de elevado grau de pureza.

Os solventes usados nos processos de síntese e caracterização foram, sempre que necessário, sujeitos a purificação prévia: a piridina foi seca, por aquecimento a refluxo sobre hidreto de cálcio, seguida de destilação. O tolueno foi seco sob fio de sódio.

Os solventes usados na fase de purificação foram previamente destilados e passados por uma coluna de alumina neutra activada.

A evolução das reacções foi sempre efectuada por TLC, usando folhas plásticas revestidas de sílica gel 60, da Merck.

As purificações por cromatografia em coluna foram efectuadas com sílica gel de 0,063-0,200 mm (Merck) ou sílica gel de 0,032-0,063 mm, da Riedel-de Haen. Quando necessário, recorreu-se à cromatografia de camada fina preparativa, revestindo placas de vidro (20 x 20 cm) com uma camada de sílica gel 69 com uma espessura de 0,5 mm. Após revestimento, as placas foram activadas na estufa, a 100 °C, durante 10 horas.

Os espectros de massa em FAB (modo positivo) foram registados num espectrómetro VG AutoSpecQ, operando a 70 eV, usando como solvente o  $\text{CHCl}_3$  ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e como matriz o álcool 3-nitrobenzílico (NBA).

Os espectros de massa obtidos por MALDI foram efectuados num espectrómetro MALDI/TOF/TOF 4800 Applied Biosystems MDS Sciex, usando como solvente o  $\text{CHCl}_3$  ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Os espectros de massa de alta resolução em  $\text{FAB}^+$  e  $\text{ESI}^+$  foram realizados na Universidade de Vigo, num espectrómetro VG Autospec M.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram registados em grande maioria num aparelho Bruker Avance 300 operando a 300,13 e 75,47, respectivamente. Outros foram obtidos num aparelho Bruker Avance 500 operando a 500,13 e 125,76 MHz, respectivamente para  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O padrão interno usado foi o TMS ( $\delta$  0 ppm). O solvente deuterado usado foi, na sua maioria, clorofórmio deuterado.

Os espectros de UV-vis foram registados num espectrofotómetro Uvikon-922 usando células de vidro de 1 cm e, sempre que se justificou, células de quartzo com igual percurso óptico.

### ***2.8.2. Procedimento geral usado na síntese das porfirinas precursoras 1a-e***

A uma mistura de ácido acético glacial (150 mL) e nitrobenzeno (75 mL) em refluxo, adicionaram-se o aldeído requerido (benzaldeído (**1a**); 4-cloro-benzaldeído (**1b**); 4-bromo-benzaldeído (**1c**), 4-formilbenzoato de metilo (**1d**) ou 3-metoxibenzaldeído (**1e**)). De seguida, foi adicionado o pirrol (2mL) gota a gota através de um funil de carga. A mistura reaccional manteve-se em refluxo durante uma hora. Após arrefecimento, porfirina **1a** foi obtida pura, após precipitação por adição de metanol directamente à mistura reaccional. No caso das restantes porfirinas **1b-e** procedeu-se à remoção do ácido acético e do nitrobenzeno por destilação a pressão reduzida. O resíduo obtido foi então retomado em diclorometano e purificado por cromatografia em coluna , usando diclorometano como eluente. As porfirinas **1a-e** foram identificadas por comparação com amostras reais já existentes no laboratório.

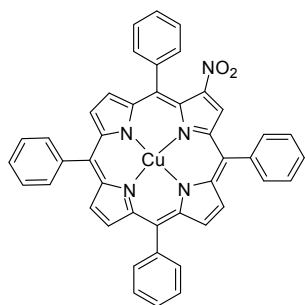
### ***2.8.3. Procedimento geral usado na síntese de 2-amino-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas 5a-e***

A síntese de 2-amino-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas envolve quatro passos distintos: nitração, descomplexação, complexação com Ni(II) e redução, que são descritas em pormenor nas secções seguintes.

### 2.8.3.1. Procedimento geral usado na síntese de complexos de níquel(II) de 2-nitro-meso-tetra-arilporfirinas

A uma solução de 500 mg de porfirina **1a-e** em clorofórmio (500 mL) foram adicionados 2,6 equivalentes de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (500 mg, 2,1 mol) previamente dissolvido numa mistura de 10 mL de ácido acético em 100 mL de anidrido acético. A mistura reaccional foi aquecida e, quando necessário, foram efectuadas novas adições de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  até se observar o consumo total do material de partida. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados a pressão reduzida e a mistura foi retomada em diclorometano. Após lavagem com água, extracção com diclorometano e secagem através de sulfato de sódio anidro, a mistura reaccional foi concentrada a pressão reduzida e purificada numa coluna de sílica gel usando uma mistura de eluentes adequada para cada caso. Os compostos **2a-e** foram obtidos puros após precipitação e a sua estrutura foi comprovada por comparação por TLC com amostras existentes no laboratório e por espectrometria de Massa em MALDI.

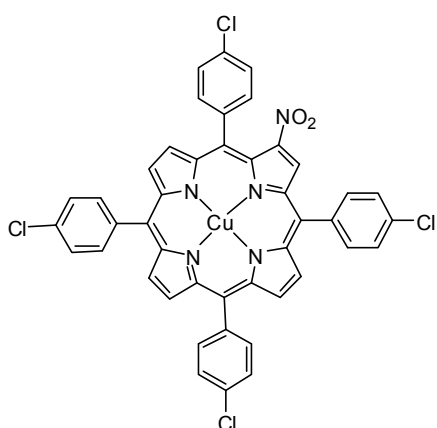
#### Síntese do complexo de cobre(II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **2a**



Esta síntese foi efectuada de acordo com o procedimento geral, efectuando apenas uma adição de 2,6 equivalentes de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (500 mg, 2,1 mol) à porfirina **1a**. A reacção decorreu durante 32 horas a 30°C e foi purificada por cromatografia em coluna usando uma mistura de diclorometano/éter de petróleo (2:1). Esta porfirina foi obtida com um rendimento de 60% (352 mg, 488,6  $\mu\text{mol}$ ), após cristalização numa mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ . MS (MALDI): calculada para  $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cu}$   $m/z = 720$ , encontrada  $m/z = 721$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

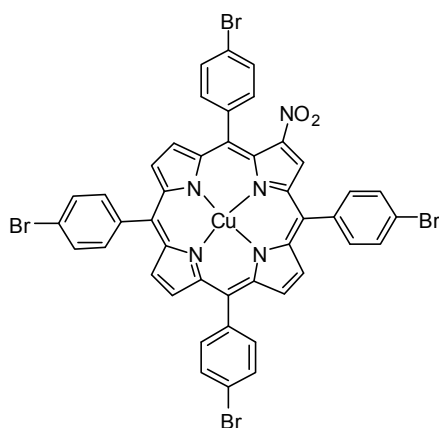
#### Síntese do complexo de cobre(II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-clorofenil)porfirina **2b**

Esta síntese foi efectuada de acordo com o procedimento geral, tendo sido efectuadas três adições de 2,6 equivalentes  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , à porfirina **1b**, em intervalos de tempo de uma hora. A reacção foi mantida a refluxo durante quatro horas e após arrefecimento foi



terminada de acordo com o procedimento geral e purificada por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente. A porfirina **2b** foi obtida com um rendimento de 77% (385,0 mg, 525,9  $\mu\text{mol}$ ), após cristalização numa mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo.

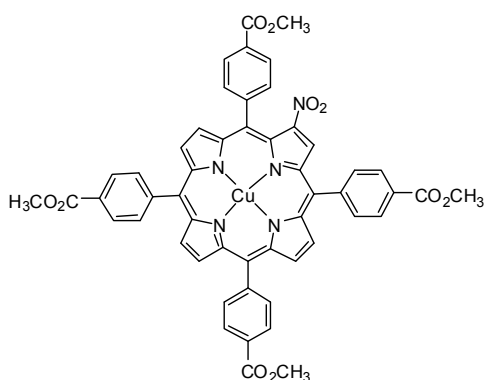
*Síntese do complexo de cobre (II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)porfirina **2c***



Esta síntese foi efectuada de acordo com o procedimento geral, tendo sido efectuadas três adições de 2,6 equivalentes  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , a porfirina **1c**, em intervalos de tempo de uma hora. A reacção foi mantida a refluxo durante quatro horas e após arrefecimento foi terminada de acordo com o procedimento geral e purificada por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/diclorometano

(2:1). A porfirina **2c** foi obtida com um rendimento de 65% (362,2 mg, 349,3  $\mu\text{mol}$ ), após cristalização numa mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo. MS (MALDI): calculada para  $\text{C}_{44}\text{H}_{23}\text{Br}_4\text{CuN}_5\text{O}_2$   $m/z = 1031$ , encontrada  $m/z = 1031$  ( $\text{M}^+$ ).

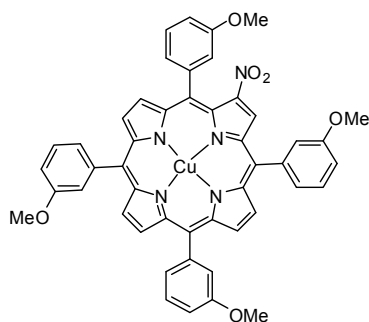
*Síntese do complexo de cobre(II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-carboximetilfenil)porfirina **2d***



Esta síntese foi efectuada de acordo com o procedimento geral, tendo sido efectuadas três adições de 2,6 equivalentes  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , à porfirina **1d**, em intervalos de tempo de uma hora. A reacção foi mantida a refluxo durante quatro horas e após arrefecimento foi terminada de acordo com o procedimento geral. Após purificação por

cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente, a porfirina **2d** foi cristalizada numa mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo e foi obtida pura com um rendimento de 75% (422,1 mg, 442,8 µmol). MS (MALDI): calculada para C<sub>52</sub>H<sub>35</sub>CuN<sub>5</sub>O<sub>10</sub>  $m/z$  = 952, encontrada  $m/z$  = 953 ([M+H]<sup>+</sup>).

*Síntese do complexo de cobre (II) da 2-nitro-5,10,15,20-tetraquis(4-metoxifenil)porfirina **2e***



Esta síntese foi efectuada de acordo com o procedimento geral, efectuando apenas uma adição de 2,6 equivalentes de Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O (500 mg, 2,1 mol) à porfirina **1e**. A mistura reaccional foi mantida a 30°C durante 32 horas, terminada de acordo com o procedimento geral, e foi posteriormente purificada usando uma mistura de diclorometano/éter de petróleo (2:1). A porfirina **2e** foi obtida com um rendimento

de 64% (366,4 mg, 435,5 µmol), após cristalização numa mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. MS (MALDI): calculada para C<sub>48</sub>H<sub>35</sub>CuN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>  $m/z$  = 840, encontrada  $m/z$  = 841 [M+H]<sup>+</sup>.

*2.8.3.2. Procedimento geral usado na síntese de complexos de níquel(II) de 2-nitro-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas **4a-e***

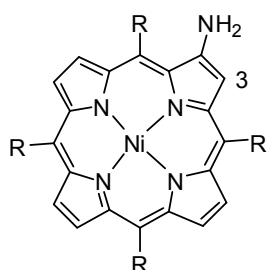
*Procedimento de descomplexação:* A uma solução de 140 mg de porfirina **2a-e** em 40 mL de clorofórmio foram adicionados 4 mL de ácido sulfúrico. A mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, até se observar a formação de duas fases (10 minutos). A reacção foi terminada por neutralização da mistura reaccional com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, extracção da mistura reaccional com clorofórmio seguida de secagem através de sulfato de sódio anidro. As porfirinas **3a-e** foram obtidas de forma quantitativa e, após remoção do solvente, foram usadas no passo seguinte sem qualquer purificação ou cristalização.

*Procedimento de complexação:* Ao resíduo obtido anteriormente foram adicionados 1,00 g de Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O dissolvido numa mistura contendo 100 mL de clorofórmio e 40 mL de metanol. A reacção foi mantida protegida da luz durante cerca de 24 horas a refluxo, e, sempre que necessário, adicionou-se igual quantidade de

$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , até se verificar por TLC o consumo total do material de partida. A reacção foi terminada por lavagem com água destilada, seguindo-se a extração da fase orgânica com clorofórmio e secagem através de sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente a pressão reduzida, os derivados **4a-e** foram obtidos puros após cristalização numa mistura de diclorometano/metanol.

Os derivados obtidos foram identificados por comparação por TLC com amostras reais existentes no laboratório.

#### 2.8.3.3. Procedimento geral usado na síntese de complexos de níquel de 2-amino-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas **5a-e**



- 5a: R =  $\text{C}_6\text{H}_5$   
 5b: R =  $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$   
 5c: R =  $p\text{-BrC}_6\text{H}_4$   
 5d: R =  $p\text{-CO}_2\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$   
 5e: R =  $p\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$

A 100,0 mg do complexo de níquel (II) de 2-nitro-*meso*-tetra-arilporfirinas foram adicionados 7,0 mL de clorofórmio e 3,5 mL de ácido clorídrico, seguidos de 1,00 g de Sn. A reacção foi mantida à temperatura ambiente e sob agitação mecânica até se ter observado por TLC o consumo total da porfyrina de partida (duas horas). Estas reacções foram terminadas por passagem da mistura reaccional através de celite, usando clorofórmio como eluente. Posteriormente, a mistura foi neutralizada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, seguindo-se a extração da fase orgânica com clorofórmio, e secagem através de sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente a pressão reduzida, a mistura foi retomada em diclorometano e purificada por cromatografia em coluna usando uma mistura de tolueno/éter de petróleo (1:1) como eluente. Os derivados **5a-e** foram obtidos puros por cristalização.

#### Síntese do complexo de níquel(II) da 2-amino-5,10,15,20- tetrafenilporfirina **5a**

Esta porfyrina foi preparada segundo o procedimento geral de redução, a partir da porfyrina **4a**, e foi obtida com um rendimento de 70% (67,1 mg, 97,7  $\mu\text{mol}$ ) após cristalização numa mistura de diclorometano/metanol.

RMN de  $^1\text{H}$ : 7,60-7,71 (m, 14H, 5,10,14,20-H-*m,p*-Ar e  $\text{NH}_2$ ); 7,97-8,01 (m, 8H, 5,10,15,20-H-*o*-Ar); 8,62-8,74 (m, 6H, H- $\beta$ -pirrólicos); 8,99 (s, 1H, H-3). MS (MALDI): calculada para  $\text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{Ni}$ :  $m/z = 685$ , encontrada  $m/z = 685$  ( $\text{M}^{+\bullet}$ ).

*Síntese do complexo de níquel(II) da 2-amino-5,10,15,20-tetraquis(4-clorofenil)porfirina*  
**5b**

Esta porfirina foi preparada segundo o procedimento geral de redução, a partir da **4b**, e foi obtida com um rendimento de 68 % (65,6 mg, 79,6  $\mu\text{mol}$ ) após cristalização numa mistura de diclorometano/metanol. A estrutura do produto **5b** foi confirmada por comparação com amostras desta porfirina existentes no laboratório.

*Síntese do complexo de níquel(II) da 2-amino-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)porfirina*  
**5c**

Esta porfirina foi preparada segundo o procedimento geral de redução, a partir da **4c**, e foi obtida com um rendimento de 71% (68,9 mg, 68,8  $\mu\text{M}$ ) após cristalização numa mistura de diclorometano/éter de petróleo.

RMN de  $^1\text{H}$ : 7,51 (s, 1H, H-3), 7,72-7,81 (m, 16H, 5,10,15,20-H-*o,m*-Ar), 8,42 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrólicos), 8,52-8,60 (m, 5H, H- $\beta$ -pirrólicos). MS (MALDI): calculada para  $\text{C}_{44}\text{H}_{25}\text{Br}_4\text{N}_5\text{Ni}$   $m/z = 1002$ , encontrada  $m/z = 1002$  ( $\text{M}^{+\bullet}$ )

*Síntese do complexo de níquel(II) da 2-amino-5,10,15,20-meso-tetra-(4-carboximetilfenil)porfirina*  
**5d**

Esta porfirina foi preparada segundo o procedimento geral de redução a partir da **4d**, e foi obtida com um rendimento de 85 % (82,3 mg, 89,6  $\mu\text{mol}$ ), após cristalização numa mistura de diclorometano/metanol.

RMN de  $^1\text{H}$ : 3,99 (s, 9H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 4,00 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 4,13 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7,49 (s, 1H, H-3); 7,94-8,04 (m, 8H, 5,10,15,20-H-*m*-Ar); 8,23-8,40 (m, 8H, 5,10,15,20-H-*o*-Ar); 8,49-



8,64 (m, 6H, H- $\beta$ -pirrólicos). MS (MALDI): calculada para  $C_{44}H_{25}Br_4N_5Ni$   $m/z$  1002, encontrada  $m/z = 1002$  ( $M^+$ ).

*Síntese do complexo de níquel(II) da 2-amino-5,10,15,20-tetraquis(4-metoxifenil)porfirina 5e*

Esta porfirina foi preparada a partir da respectiva 2-nitro-5,10,15,20-*meso*-tetrafenilporfirina **4e**, segundo o procedimento geral de redução, e foi obtida com um rendimento de 71 % (71,0 mg, 124,0  $\mu$ mol), após cristalização numa mistura de diclorometano/éter de petróleo.

MS (MALDI): calculada para  $C_{48}H_{37}N_5NiO_4$   $m/z = 805$ , encontrada  $m/z = 805$  ( $M^+$ ).

**2.8.4. Síntese de *meso*-(*p*-aminofenil)porfirinas 7a-c**

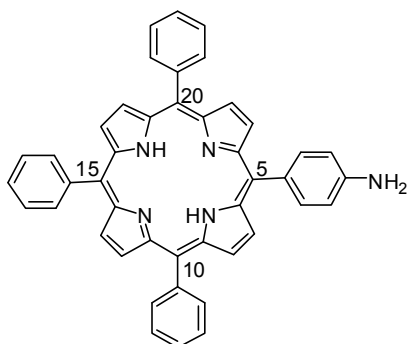
A síntese de *meso*-(*p*-aminofenil)porfirinas **7a-c** envolveu dois passos distintos, nitração e redução, que são descritas em pormenor nas secções seguintes

**2.8.4.1. Síntese de 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trifenilporfirina 6a**

Num balão de 250 ml contendo 100,0 mg (162,9  $\mu$ mol) de TPP, foram adicionados 10 ml de TFA e nitrito de sódio (20,0 mg, 290,6  $\mu$ mol, 1,8 equiv.). A reacção foi mantida sob agitação, protegida da luz e à temperatura ambiente durante exactamente 3 minutos, findos os quais se adicionaram 100 mL de água. Após neutralização com uma solução saturada de hidróxido de sódio, a fase orgânica foi extraída com diclorometano e seca através de sulfato de sódio anidro. Após concentração a pressão reduzida, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna e usando como eluente tolueno/éter de petróleo (1:1). A primeira fracção recolhida foi identificada como sendo a porfirina **TPP** que não reagiu e a segunda como correspondente ao derivado **6a**. Foi ainda isolada uma outra fracção, mais polar do que as anteriores correspondente a uma mistura de porfirinas polinitradas. A fracção que contém o derivado **6a** foi, após remoção do solvente a pressão reduzida, usada directamente no processo de redução (secção 2.8.4.2).

2.8.4.2. Síntese de 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina **7a**

Adicionou-se lentamente cloreto de estanho (II) (220 mg, 0,095 mmol), a uma solução do resíduo de **6a** em HCl concentrado (10 mL) sob agitação. A solução, sob atmosfera de azoto, foi aquecida a 65°C durante uma hora. Findo este tempo adicionaram-se 100 mL de água destilada à mistura reaccional. Seguiu-se a neutralização da solução aquosa com hidróxido de sódio, extracção da mistura com CHCl<sub>2</sub> e secagem da fase orgânica através de sulfato de sódio anidro. Depois de concentração a pressão reduzida, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna, usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A porfirina **7a** foi obtida pura após cristalização com diclorometano/éter de petróleo (60%).



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -2,80 (s, 2H, NH); 4,45 (s largo, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, 5-H-*m*-Ar); 7,75-7,80 (m, 9H, 10,15,20-H-*m,p*-Ar); 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, 5-H-*o*-Ar), 8,20-8,22 (m, 6H, 10,15,20-H-*o*-Ar); 8,83-8,84 (m, 6H, H-β-pirrólicos); 8,96 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H, H-β-pirrólicos). MS (MALDI): calculado para C<sub>44</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>Ni *m/z*=629,

encontrado *m/z* = 630,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

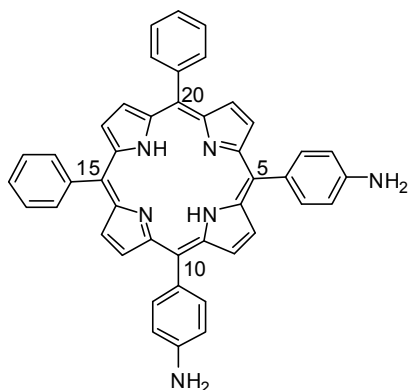
2.8.4.3. Síntese de 5,10-bis(4-nitrofenil)-15,20-difenilporfirina **6b** e de 5,15-bis(4-nitrofenil)-10,20-difenilporfirina **6c**

Num balão de 250 ml contendo TPP (200 mg, 0,326 mmol) foram adicionados 10 ml de TFA e nitrito de sódio (183 mg, 2,65 mmol). Após 90 segundos sob agitação mecânica e à temperatura ambiente, adicionaram-se 100 mL de água destilada. Seguiu-se a neutralização da solução aquosa com hidróxido de sódio, extracção da mistura com CHCl<sub>2</sub> e secagem da fase orgânica através de sulfato de sódio anidro. Após concentração a pressão reduzida, a mistura foi purificada numa coluna de sílica gel. A mistura dos dois isómeros estruturais **6b** e **6c** foi recolhida usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente e, após remoção do solvente a pressão reduzida, esta fracção foi usada directamente no processo de redução (secção 2.8.4.4).

#### 2.8.4.4. Síntese de 5,10-bis(4-aminofenil)-15,20-difenilporfirina **7b** e de 5,15-bis(4-aminofenil)-10,20-difenilporfirina **7c**

À mistura obtida anteriormente (secção 2.8.3.3), foram adicionados 50 mL de HCl e cloreto de estanho (II) (0.8 g, 3,55 mmol). Após 1 hora de reacção à temperatura ambiente, adicionaram-se 100 mL de água. Seguiu-se a neutralização da solução aquosa com hidróxido de sódio. Posteriormente, a mistura reaccional foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica seca através de sulfato de sódio anidro. Depois de removido o solvente a pressão reduzida, os derivados **7b** e **7c** foram separados por TLC preparativa usando como eluente uma mistura de diclorometano/metanol (1%). A fracção menos polar é também a menos abundante e foi identificada como sendo a porfirina 5,15-bis(4-aminofenil)-10,20-difenilporfirina (41,9 mg, 20%). Já fracção mais polar e mais abundante foi identificada como sendo a porfirina 5,10-bis(4-aminofenil)-15,20-difenilporfirina (94,5 mg, 45%).

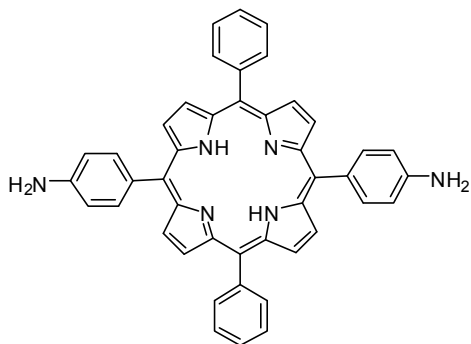
##### 5,10-bis(4-aminofenil)-15,20-difenilporfirinatozinco(II) **7b**



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOH) 4,03 (s largo, 4H, NH<sub>2</sub>); 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H, 5,10-H-*m*-Ar); 7,71-7,76 (m, 6H, 15,20-H-*m,p*-Ar); 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H, 5,10-H-*o*-Ar); 8,20-8,23 (m, 4H, 15,20-H-*o*-Ar); 8,85-8,86 (m, 4H, H-β); 8,94-8,95 (m, 4H, H-β-pirrólicos).

MS (MALDI): calculada para C<sub>48</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>NiO<sub>4</sub> *m/z* = 644, encontrada *m/z* = 645 ([M+H]<sup>+</sup>).

##### 5,15-bis(4-aminofenil)-10,20-difenilporfirina **7c**



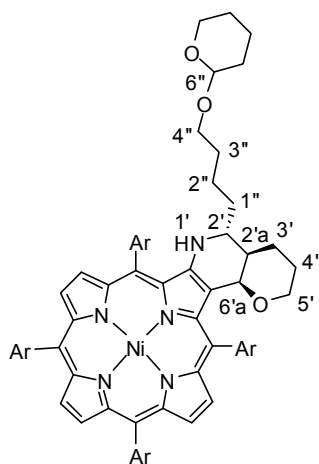
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>) 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 5,15-H-*m*-Ar); 7,77-7,80 (m, 6H, 10,20-H-*m,p*-Ar); 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 5,15-H-*o*-Ar); 8,16-8,19 (m, 4H, 10,20-H-*o*-Ar); 8,74 (d, *J* = 4,6 Hz, 4H, H-β-pirrólicos); 8,90 (d, *J* = 4,6 Hz, 4H, H-β-pirrólicos). MS (MALDI): calculada para C<sub>48</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>NiO<sub>4</sub> *m/z* = 644, encontrado *m/z* = 645 ([M+H]<sup>+</sup>).

### 2.8.5. Acoplamento de 2-amino-tetra-arilporfirinas a éteres enólicos cíclicos

#### 2.8.5.1. Reacção de 2-amino-5,10,15,20- tetrafenilporfirina **5a** com 3,4-di-hidro-2H-pirano

Esta reacção envolveu a adição de 3,4-di-hidro-2H-pirano (0,05 mL, 0,548 mmol) e triflato de lantânio (2 mg, 3,41  $\mu$ mol) a uma solução de 2-amino-5,10,15,20-tetra-arilporfirina **5a** (29,1 mg, 0,059 mmol) em clorofórmio (3 mL). Após 1 dia de reacção a refluxo, a temperatura foi desligada e permitiu-se o arrefecimento, até à temperatura ambiente, da mistura reaccional. Esta foi então diluída em clorofórmio e lavada com água. A fase orgânica, extraída em clorofórmio, foi seca através de sulfato de sódio anidro  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada a pressão reduzida. A mistura reaccional foi purificada por TLC preparativa, usando como eluente uma mistura de diclorometano/ éter de petróleo (4:1). A fracção menos polar isolada foi identificada como sendo o composto **8** (6,3 mg, 13%) e a fracção mais polar isolada foi identificada como sendo o derivado **9** (19.8 mg, 38%). Ambas as fracções foram obidas puras após cristalização numa mistura de diclorometano/éter de petróleo.

*{1,2,2a,3,4,6a-Hexa-hidro-7,12,17,22-tetrafenil-2-[4-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)butil]-2H-pirano[2',3':4,5]pirido[2,3-b]porfinato}de níquel(II), **8***



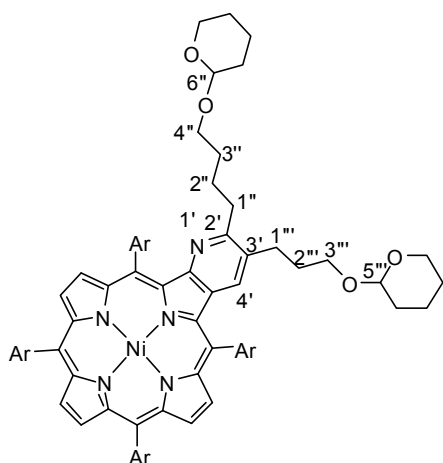
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96-1,15 e 1,17-1,28 (2m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1,37-1,46 (m, 2H, H-1''); 1,50-1,68 (m, 7H,  $3\text{CH}_2$  e 1H,  $\text{CH}_2$ ); 1,71-1,80 e 1,82-1,96 (2m, 4H, H-2a' e 3H de  $\text{CH}_2$ ); 2,83 (t,  $J = 10,7$  Hz, 1H, H-5'), 3,38-3,44 e 3,55-3,58 (2m, 2H, H-4'' e H-8''), 3,75-3,83 (m, 2H, H-5' e H-4'' ou H-8''); 3,86-3,95 (m, 2H, H-2' e H-4'' ou H-8''); 3,99 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H, H-6a'); 4,33 (s, 1H, H-1'); 4,63-4,66 (m, 1H, H-6''), 7,54-7,71 (m, 14H, 12H-*m,p*-Ar e 2H-*o*-Ar); 7,94-8,10 (m, 6H, H-*o*-Ar); 8,42 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrólicos); 8,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrólicos); 8,58-8,60 (m, 4H, H- $\beta$ -pirrólicos).  $^{13}\text{C}$  RMN (125

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19,7 e 19,8; 20,77 e 20,84; 21,5; 24,6 (C-3'); 25,5; 29,9 e 30,0; 30,8; 32,1 (C-1''); 36,3 (C-2a'); 48,56 e 48,60 (C-2'); 62,4 e 62,5; 67,46 e 67,48 (C-4'', C-8''); 68,3

(C-5'); 70,5 (C-6a'); 98,9 e 99,1 (C-6''); 113,5, 114,8; 115,3; 117,9; 120,0; 126,2. 126,80; 126,83; 127,4; 127,5; 127,6; 128,4 e 128,6 (C-*m,p*-Ar). 129,4 (C-β); 130,4. 130,8; 131,2; 131,4; 132,1 e 132,4 (C-β). 132,0; 132,6; 133,5 e 133,6 (C-*o*-Ar). 139,8; 140,1; 140,3; 140,77; 140,82; 141,2; 141,5; 142,3; 142,7; 144,2; 153,1 (C-2). UV-vis (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> (log ε) 413 (5,21), 534 (3,95), 582 (3,91). HRMS (FAB) calculado para C<sub>59</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Ni 937,3481, encontrado 937,3502 (M)<sup>++</sup>. Calculado para C<sub>59</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Ni·½H<sub>2</sub>O: C 74,77; H 5,74; N 7,39. Encontrado: C 74,88; H 5,57; N 7,23.

*{5,10,15,20-Tetrafenil-2-[4-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)butil]-3-[3-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)propil]-pirido[2,3-b]porfirinato}de níquel(II), 9*

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,64 (m, 12H, CH<sub>2</sub>); 1,72-1,92 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 2,67-2,79 (m, 4H, H-1'' e H-1'''); 3,36-3,49 (m, 2H, H-4'' e H-3'''); 3,51-3,56 (m, 2H, H-8'' ou H-7'''); 3,73-3,84 (m, 2H, H-4'' e H-3'''); 3,85-3,96 (m, 2H, H-8'' ou H-7'''); 4,59-4,61 e 4,63-4,65 (2m, 2H, H-6'' e H-5'''); 6,90 (s, 1H, H-4'); 7,58-7,80 (m, 12H, H-*m,p*-Ar); 7,83-7,86 (m, 2H, H-*o*-Ar); 7,91-8,01 (m, 6H, H-*o*-Ar); 8,62-8,72 (m, 6H, H-β-pirrólicos). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19,7; 19,8; 24,6; 25,5; 29,3 (C-1'''); 29,8; 29,9; 30,8; 30,9; 35,0 (C-1''); 62,37 e 62,42 (C-8'', C-7'''); 66,8 (C-3'''); 67,8 (C-4''); 98,8 e 98,9 (C-6'', C-5'''); 115,4; 115,7; 119,97; 120,01. 126,8; 126,9; 127,0; 127,8; 127,9 e 128,4 (C-*m,p*-Ar). 130,6 (C-4'). 130,7; 131,42; 131,44; 131,6; 131,7; 131,8; 132,45 e 132,52 (C-β). 132,8; 132,9 e 133,5 (C-*o*-Ar); 135,5; 136,2; 140,5; 140,6; 140,7; 140,8; 141,3; 141,6; 141,7; 143,2; 144,4; 155,2 (C-2); 159,0 (C-2'). UV-vis (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> (log ε) 423 (5,38); 538 (4,19); 577 (3,99). HRMS (FAB) calculada para C<sub>64</sub>H<sub>59</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Ni *m/z* = 1019,3921; encontrada 1019,3938 (M<sup>+</sup>). Calculado para C<sub>64</sub>H<sub>59</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Ni: C 75,30; H 5,83; N 6,86. Encontrado: C 75,13; H 5,85; N 6,90.



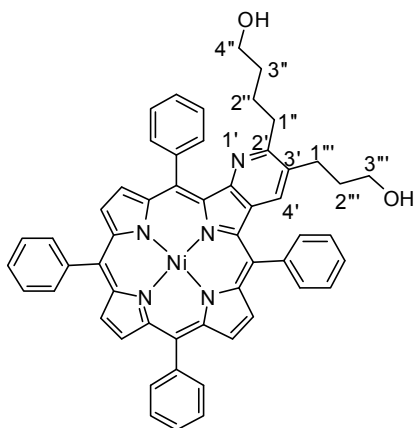
### 2.8.5.2. Procedimento geral usado na síntese de pirido[2,3-*b*]porfirinas 12-16

A uma solução de 2-amino-*meso*-tetra-arilporfirina **5a-e** (0,038 mmol) em clorofórmio, foram adicionados 3,4-di-hidro-2*H*-pirano (0.05 mL, 0,548 mmol) e triflato de lantânio (2 mg, 3,41  $\mu$ mol) como catalisador. A reacção foi mantida a refluxo, e protegida da luz até se observar por TLC o consumo total da porfirina de partida. Após este período, a mistura reaccional foi deixada arrefecer à temperatura ambiente e procedeu-se à adição de uma solução de ácido *p*-toluenossulfónico (60 mg) em metanol (2 mL). Após quatro horas à temperatura ambiente e sob agitação, a mistura reaccional foi neutralizada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Após lavagem com água destilada, a fase orgânica foi extraída com clorofórmio e seca através de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois de concentrada a pressão reduzida, a mistura obtida foi purificada por cromatografia, usando os eluentes adequados para cada caso.

#### *Síntese de [2-(4-Hidroxibutil)-3-(3-hidroxiopropil)-5,10,15,20-tetrafenilpirido[2,3-*b*]porfirinato]de níquel(II), 12*

Esta reacção foi realizada por adição de 3,4-di-hidro-2*H*-pirano e triflato de lantânio a uma solução de porfirina de partida **5a** em clorofórmio, de acordo com o procedimento geral. Após 24 horas de reacção, verificou-se por TLC o consumo total do reagente de partida. Depois de terminada a reacção, o composto maioritário **12** foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de clorofórmio com 2% de metanol como eluente. Após cristalização numa mistura de clorofórmio/éter de petróleo foi obtido puro com um rendimento de 69% (22,3 mg).

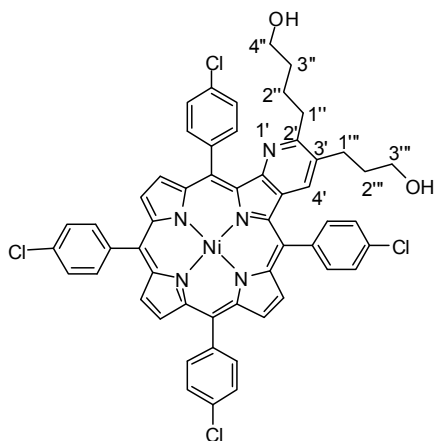
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,51-1,59 (m, 4H, H-2'' e H-3''); 1,69-1,76 (m, 2H, H-2'''); 2,69-2,80 (m, 4H, H-1'' e H-1'''); 3,62-3,69 (m, 4H, H-4'' e H-3'''); 6,92 (s, 1H, H-4'); 7,61-7,82 (m, 12H, H-*m,p*-Ar); 7,84-7,88 (m, 2H, H-*o*-Ar); 7,92-8,00 (m, 6H, H-*o*-Ar); 8,62-8,70 (m, 6H, H- $\beta$ -pirrólicos). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23,5 (C-2''); 28,6 (C-1'''); 32,4 (C-2'''); 32,8 (C-3''); 34,7 (C-1''); 61,9 (C-3'''); 62,8 (C-4''); 115,4; 115,7; 120,0; 120,1. 126,8; 126,9; 127,8; 127,9 e 128,3 (C-*m,p*-Ar). 130,7 (C-4', C- $\beta$ ). 131,39; 131,49; 131,52 e 131,6 (C- $\beta$ , C-3'). 132,5 e 132,6 (C- $\beta$ ). 132,9; 133,0 e 133,5 (C-*o*-Ar).



135,4; 136,0; 140,5; 140,7; 140,8; 140,9; 141,4; 141,68; 141,72; 143,1; 144,5; 155,2 (C-2); 158,7 (C-2'). UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 423 (5,37); 538 (4,19); 577 (3,99). HRMS (FAB) calculada para  $\text{C}_{54}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_2\text{Ni}$   $m/z$  = 851,2730; encontrada  $m/z$  851,2770 ( $\text{M}^{*+}$ ). Calculado para  $\text{C}_{54}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_2\text{Ni}$ : C 76,07; H 5,08; N 8,21 Encontrado: C 76,46; H 4,97; N 8,16.

*Síntese de 2-(4-Hidroxibutil)-3-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetra(p-clorofenil)pirido[2,3-b]porfirinato]de níquel(II), 13*

Esta reacção foi realizada por adição de 3,4-di-hidro-2*H*-pirano e triflato de lantânio a uma solução de porfirina de partida **5b** em clorofórmio, de acordo com o procedimento geral. Após 24 horas de reacção, verificou-se por TLC o consumo total do reagente de partida. Depois de terminada a reacção, a mistura foi purificada por TLC preparativa, usando clorofórmio como eluente. Após cristalização numa mistura de clorofórmio/éter de petróleo foi obtido puro com um rendimento de 31% (13,5 mg).

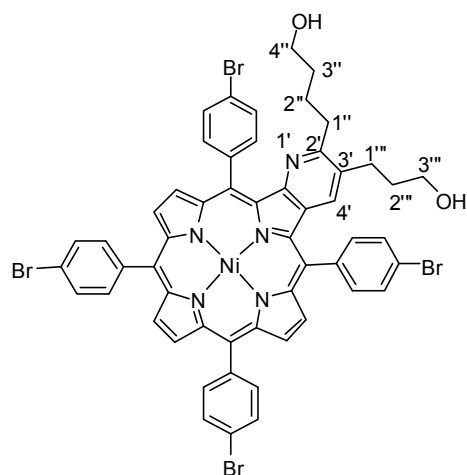


$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,62-1,69 (m, 4H, H-2''' e H-3''); 1,85-1,76 (m, 2H, H-2'''); 2,80 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H, H-1'' ou H-1'''); 2,83 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 2H, H-1'' ou H-1'''); 3,75 (t, 4H, H-4'' e H-3'''); 6,99 (s, 1H, H-4'); 7,61-7,68 (m, 6H, H-*m*-Ar); 7,76 (d, 2H,  $J$  = 8,3 Hz, H-*m*-Ar ou H-*o*-Ar); 7,79 (d, 2H,  $J$  = 8,3 Hz, H-*m*-Ar ou H-*o*-Ar); 7,87-7,93 (m, 6H, H-*o*-Ar); 8,65-8,71 (m, 6H, H- $\beta$ -pirrólicos). UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 423 (5,39), 538 (4,17), 577 (4,01). HRMS (FAB) calculado para  $\text{C}_{54}\text{H}_{39}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{Ni}$   $m/z$  = 987,1211, encontrado  $m/z$  = 988,12841 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

*Síntese de [2-(4-Hidroxibutil)-3-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)pirido[2,3-b]porfirinato]de níquel(II), 14*

Esta reacção foi realizada por adição de 3,4-di-hidro-2*H*-pirano e triflato de lantânio a uma solução de porfirina **5d** em clorofórmio, de acordo com o procedimento geral. Após quatro dias de reacção, verificou-se por TLC o consumo total do reagente e partida. Depois de terminada a reacção, o composto maioritário **15** foi obtido puro após TLC preparativa, usando uma mistura de clorofórmio com 2% de metanol como eluente (13,5 mg, 31%) e foi posteriormente cristalizado numa mistura de clorofórmio/éter de petróleo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51-1,65 (m, 4H, H-2'' e H-3''); 1,67-1,75 (m, 2H, H-2'''); 2,69-2,77 (m, 4H, H-1'' e H-1'''); 3,64 (t, 4H, *J* = 6.1 Hz, H-4'' e H-3'''); 6,90 (s, 1H, H-4'); 7,62-7,85 (m, 16H, H-Ar); 8,57 (AB, *J* = 4,5 Hz, 2H, H-β); 8,57 e 8,63 (2AB, *J* = 5,0 Hz, 2H, H-β-pirrólicos); 8,61 (AB, *J* = 5,0 Hz, 2H, H-β). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24,4 (C-2''); 28,9 (C-1'''); 32,4 (C-2'''); 32,7 (C-3''); 35,0 (C-1''); 62,0 (C-3'''); 62,4 (C-4''); 114,4; 114,6; 119,06; 119,09; 121,6; 122,7; 123,1; 130,1 (C-Ar); 130,4 (C-4' e C-Ar); 130,6 (C-β); 131,3 (C-*o*-Ar). 131,56; 131,62; 132,3; 132,67 e 132,72 (C-β). 134,5; 134,7 e 135,0 (C-Ar). 135,7; 136,3; 139,3; 139,7; 140,2; 140,7; 140,8; 141,6; 141,7; 143,2; 144,3; 155,0 (C-2); 159,7 (C-2'). UV-vis (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> (log ε) 425 (5,33); 540 (4,13); 579 (3,96). HRMS (ESI) calculado para C<sub>54</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>4</sub>Ni *m/z* = 1166,9222, encontrado *m/z* = 1167,9212 ([M+H]<sup>+</sup>).

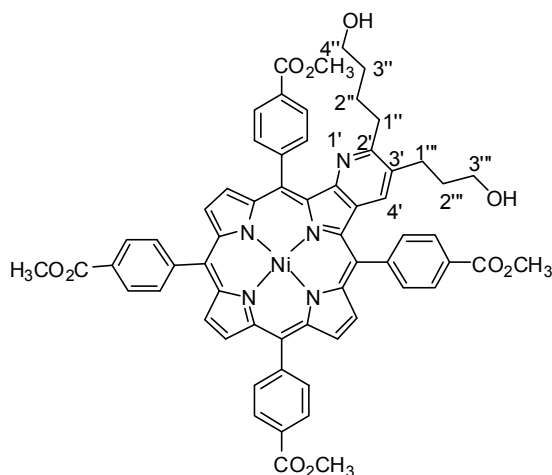


*Síntese de [2-(4-Hidroxibutil)-3-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(4-carboximetilfenil)pirido[2,3-b]porfirinato]de níquel(II), 15*

Esta reacção foi realizada por adição de 3,4-di-hidro-2*H*-pirano e triflato de lantânio a uma solução de porfirina **5e** em clorofórmio, de acordo com o procedimento



geral. Após 96 horas de reacção, verificou-se por TLC o consumo total do reagente e partida. Depois de terminada a reacção, o composto maioritário **16** foi purificado por TLC preparativa, usando uma mistura de clorofórmio com 2% de metanol como eluente. Este derivado foi obtido puro após cristalização numa mistura de clorofórmio/éter de petróleo. (13,1 mg, 33%)



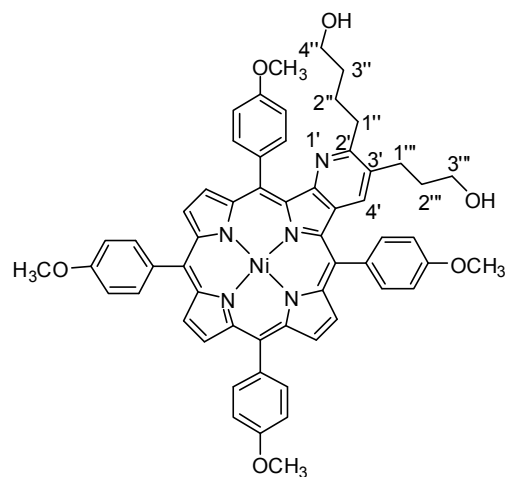
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,49-1,54 (m, 4H, H-2'' e H-3''); 1,66-1,73 (m, 2H, H-2'''); 2,71 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H, H-1'''); 2,74 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H, H-1''); 3,64 (t,  $J = 5,4$  Hz, 4H, H-4'' e H-3'''); 4,08; 4,09 e 4,12 (3s, 12H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 6,90 (s, 1H, H-4'); 7,98 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H, H-*m*-Ar); 8,05 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, H-*m*-Ar); 8,07 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H-*m*-Ar); 8,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, H-*m*-Ar); 8,33 (d,  $J = 8,5$

Hz, 2H, H-*o*-Ar); 8,36 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H-*o*-Ar); 8,37 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, H-*o*-Ar); 8,43 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, H-*o*-Ar); 8,61-8,69 (m, 6H, H- $\beta$ -pirrólicos).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,1 (C-2''); 28,3 (C-1'''); 32,3 (C-2'''); 32,9 (C-3''); 35,0 (C-1''); 52,4 e 52,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 61,8 (C-3'''); 62,3 (C-4''); 114,7; 114,8; 119,27; 119,28. 128,18 e 128,23 (C-*o*-Ar). 128,8; 129,1 (C-*o*-Ar); 129,8; 130,3 (C-4'). 130,5; 130,8 (C- $\beta$ ); 131,3. 131,59; 131,63; 131,9; 132,6 e 132,7 (C- $\beta$ ). 133,00; 133,04 e 133,5 (C-*m*-Ar). 135,3; 136,0; 140,4; 140,5; 141,3; 141,4; 142,8; 143,9; 145,0; 145,4; 146,3; 154,9 (C-2); 159,5 (C-2'). 167,1; 167,3 e 168,1 (C=O). UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 425 (5,44); 540 (4,21); 579 (4,03). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{62}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{Ni}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  1084,3062; encontrado 1084,3064.

*Síntese de [2-(4-Hidroxibutil)-3-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(3-metoxifenil)pirido[2,3-b]porfirinato]de níquel(II), 16*

Esta reacção foi realizada por adição de 3,4-di-hidro-2*H*-pirano e triflato de lantânio a uma solução de porfirina **5c** em clorofórmio, de acordo com o procedimento geral. Após quatro dias de reacção, verificou-se por TLC o consumo total do reagente e partida. Depois de terminada a reacção, o composto maioritário **14** foi purificado por TLC

preparativa, usando uma mistura de clorofórmio com 2% de metanol como eluente. Após cristalização numa mistura de clorofórmio/éter de petróleo foi obtido puro com um rendimento de 46% (17,0 mg).



$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,58-1,63 (m, 4H, H-2'' e H-3''); 1,77-1,82 (m, 2H, H-2'''); 2,75 e 2,78 (2t,  $J = 7,2$  Hz, 2H, H-1'''); 2,80-2,86 (m, 2H, H-1''); 3,66 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H, H-3'''); 3,68-3,72 (m, 2H, H-4''); 3,89 e 3,90 (2s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,92 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,03 (s, 1H, H-4'); 7,20-7,25 (m, 3H, H-4-Ar-5,10,15); 7,36 (dd,  $J = 2,1$  e 8,2 Hz, 1H, H-4-Ar-20); 7,44 (d 1,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H-6-Ar-20); 7,47-7,62 (m, 10H, H-Ar); 7,66 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-5-Ar-20); 8,71 e 8,73 (2AB,  $J = 5,3$  Hz, 4H, H- $\beta$ -pirrólicos); 8,77 e 8,76 (AB,  $J = 4,9$  Hz, 2H, H- $\beta$ -pirrólicos).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,6 (C-2''); 28,5 (C-1'''); 32,1 (C-2'''); 33,0 (C-3''); 34,9 (C-1''); 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 61,7 (C-3'''); 62,8 (C-4''); 113,3 e 113,5 (C-4-Ar-5,10,15); 114,3 (C-4-Ar-20); 115,1; 115,3. 118,5; 118,7 e 119,4 (C-2-Ar-5,10,15). 119,7; 119,8; 126,1 (C-6-Ar-20). 125,7; 126,5; 127,6 and 127,8 (C-5-Ar, C-6-Ar). 128,9 (C-5-Ar-20); 130,76 e 130,83 (C- $\beta$ , C-4'). 131,4; 131,47; 131,55; 131,62; 132,5 e 132,6 (C- $\beta$ , C-3). 135,2; 135,9; 140,57; 140,62; 141,5; 141,6; 141,7; 142,1; 142,7; 143,0; 144,2; 155,0 (C-2); 158,1; 158,3; 158,8 (C-2'); 159,1 (C-3-Ar-20). UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 423 (5.32), 538 (4.15), 577 (3.99). HRMS (FAB) calculada para  $\text{C}_{58}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_6\text{Ni}$   $m/z = 971.3193$ , encontrada  $m/z = 971.3157(\text{M})^{*+}$ . Calculado para  $\text{C}_{58}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_6\text{Ni}$ : C 71,61; H 5,28; N 7,20. Encontrado: C 71,39; H 5,40; N 6,67.

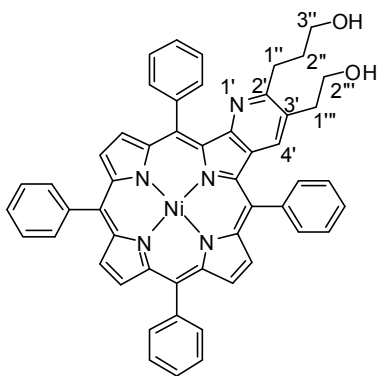
## 2.8.6. Procedimento geral usado na síntese da pirido[2,3-*b*]porfirinas 17-21

A uma solução de 2-amino-tetra-arilporfirina **5a-e** (0,038 mmol) em clorofórmio, adicionou-se 2,3-di-hidrofurano (0,05 mL, 0,661 mmol) e triflato de lantânio (2 mg, 3,41  $\mu\text{mol}$ ). A reacção foi mantida em refluxo e protegida da luz até se observar por TLC o consumo total da porfirina de partida. Após arrefecimento até à temperatura ambiente,

adicionou-se uma solução de ácido *p*-toluenossulfónico (60 mg) em metanol (2 mL). Após quatro horas à temperatura ambiente e sob agitação, a mistura reaccional foi neutralizada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Após lavagem com água destilada, a fase orgânica foi extraída com clorofórmio e seca através de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna, usando os reagentes adequados em cada caso.

*Síntese de [3-(2-Hidroxietil)-2-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetrafenilpirido[2,3-b]porfirinato]níquel(II), 17*

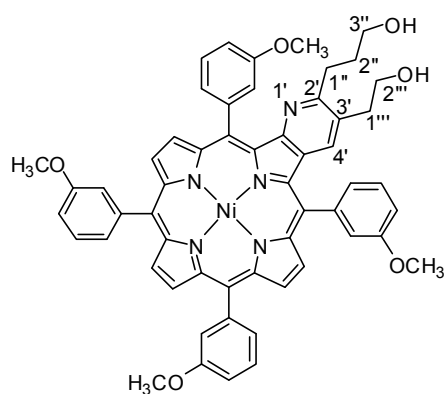
Esta reacção foi realizada por adição de 2,3-di-hidrofurano e triflato de lantânio a uma solução de porfirina **5a** em clorofórmio, de acordo com o procedimento geral. Após 24 horas de reacção, verificou-se por TLC o consumo total da porfirina de partida. Depois de terminada a reacção, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna, usando clorofórmio como eluente. O composto maioritário **17** foi obtido puro após cristalização numa mistura de clorofórmio/n-hexano com um rendimento de 68% (21,7 mg).



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,76 (quinteto, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-2''); 2,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H-1'''); 2,95 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-1''); 3,38 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-3''); 3,78 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H-2'''); 6,96 (s, 1H, H-4'); 7,62-7,80 (m, 12H, H-*m,p*-Ar); 7,86-7,99 (m, 12H, H-*o*-Ar); 8,60-8,72 (m, 6H, H-β-pirrólicos). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29,7 (C-2''); 31,6 (C-1''); 35,4 (C-1'''); 61,9 (C-3''); 62,4 (C-2'''); 115,4; 115,7; 120,1; 120,2. 126,9; 127,0; 127,1; 127,8; 127,9 e 128,4 (C-*m,p*-Ar). 128,7 (C-3'). 130,8 (C-β). 131,6; 131,9 e 131,7 (C-β, C-4'); 132,6 e 132,7 (C-β); 132,9 e 133,5 (C-*o*-Ar); 135,0; 135,5; 140,4; 140,7; 140,8; 141,2; 141,8; 143,1; 144,4; 155,1 (C-2); 158,5 (C-2'). UV-vis (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> (log ε) 425 (5,36); 540 (4,18); 578 (3,95). HRMS (FAB) calculado para C<sub>52</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Ni (M)<sup>+</sup> 823,2457; encontrado 823,2451.

*Síntese de [3-(2-Hidroxietil)-2-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(3-methoxifenil)pirido[2,3-b]porfirinato]níquel(II), 18*

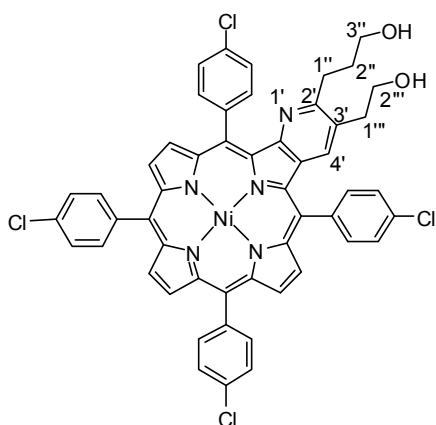
Esta reacção foi realizada por adição de 2,3-di-hidrofurano e triflato de lantânio a uma solução de porfirina **5e** em clorofórmio, de acordo com o procedimento geral. Após quatro dias de reacção, verificou-se por TLC o consumo total da porfirina de partida. Depois de terminada a reacção, o composto maioritário **18** foi purificado por cromatografia em coluna, usando clorofórmio como eluente. Este composto foi obtido puro após cristalização numa mistura de clorofórmio/n-hexano com um rendimento de 48% (17,2 mg).



$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,83 (quinteto,  $J = 6,4$  Hz, 2H, H-2''); 2,92-2,94 (m, 2H, H-1'''); 2,98 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H, H-1''); 3,46 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H, H-3''); 3,83 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H, H-2'''); 3,88 e 3,89 (2s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,91 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,09 (s, 1H, H-4'); 7,23-7,24 (m, 3H, H-4-Ar-5,10,15); 7,35 (dd,  $J = 2,4$  e 8,2 Hz, 1H, H-4-Ar-20); 7,44-7,47 (m, 3H, H-6-Ar-20 e 2H-2-Ar-20); 7,53-7,61 (m, 8H, H-Ar); 7,65 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-5-Ar-20); 8,71 e 8,72 (2AB,  $J = 4,5$  Hz, 4H, H- $\beta$ -pirrólicos); 8,75 e 8,76 (AB,  $J = 5,0$  Hz, 2H, H- $\beta$ -pirrólicos).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,6 (C-2''); 31,6 (C-1''); 35,4 (C-1'''); 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 62,2 e 62,3 (C-2''' e C-3''); 113,1 e 113,6 (C-4-Ar-5,10,15); 114,3 (C-4-Ar-20); 115,3; 115,4. 118,6; 118,7 e 119,4 (C-2-Ar-5,10,15). 119,8; 120,0. 125,9 (C-6-Ar-20). 125,6; 126,5 e 127,8 (C-5-Ar, C-6-Ar). 128,81 e 128,84 (C-3', C-5-Ar-20); 130,9 (C- $\beta$ ). 131,64; 131,67 e 131,70 (C- $\beta$ , C-4'). 132,6 e 132,7 (C- $\beta$ ); 135,0; 135,5; 140,7; 141,7; 142,0; 142,5; 143,0; 144,2; 155,0 (C-2); 158,1; 158,5; 158,7 (C-2'); 159,2 (C-3-Ar-20). UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 425 (5,41); 540 (4,20); 578 (4,02). HRMS (FAB) calculado para  $\text{C}_{56}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_6\text{Ni}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  944,2958; encontrado 944,2996. Calculado para  $\text{C}_{56}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_6\text{Ni}$ : C 71,20; H 5,01; N 7,41. Encontrado: C 70,94; H 4,75; N 7,23.

*Síntese de [3-(2-Hidroxietil)-2-(3-hidroxiopropil)-5,10,15,20-tetraquis(4-clorofenil)pirido[2,3-b]porfirinato]de níquel(II), 19*

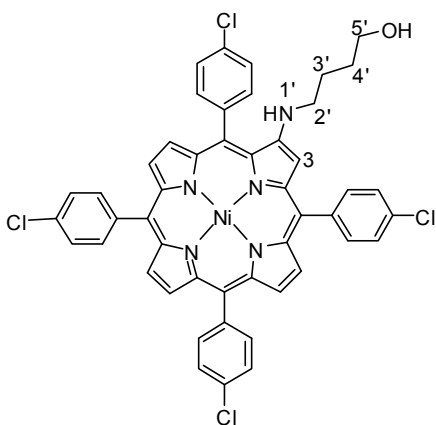
Esta reacção foi realizada por adição de 2,3-di-hidrofurano e triflato de lantânio a uma solução de porfirina **5b** em clorofórmio, de acordo com o procedimento geral. Após quatro dias de reacção, verificou-se por TLC o consumo total da porfirina de partida. Depois de terminada a reacção, a mistura reaccional foi purificada por TLC preparativa usando clorofórmio como eluente. Foram isoladas duas fracções: uma de cor verde, menos polar, que foi identificada como o derivado **21** e outra de cor rosa, mais polar e que foi identificada como o produto maioritário da reacção, **19**. Este compostos, foram obtidos puros, após cristalização numa mistura de diclorometano/n-hexano e foram obtidos puros com rendimentos de 22% e 62%, respectivamente.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,83 (q,  $J = 6,3$  Hz, 2H, H-2''); 2,97 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H, H-1'' ou H-1'''); 3,60 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H, H-1'' ou H-1'''); 3,87 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H, H-2'''); 7,10 (s, 1H, H-4'); 7,63-7,68 (m, 6H, H-*m*-Ar); 7,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, H-*m*-Ar ou H-*o*-Ar); 7,80 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, H-*m*-Ar ou H-*o*-Ar); 8,65 (s, 2H, H- $\beta$ -pirrólicos); 8,68 (AB,  $J = 5,0$  Hz, 4H, H- $\beta$ -pirrólicos). HRMS (FAB), calculada para

$\text{C}_{52}\text{H}_{35}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{Ni O}_2$   $m/z = 959,0898$ ; encontrada  $m/z = 990,09711$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

*N-hidroxibutil-(2-amino)-5,10,15,20-tetraquis(4-clorofenil)porfirinato de níquel (II), 21*



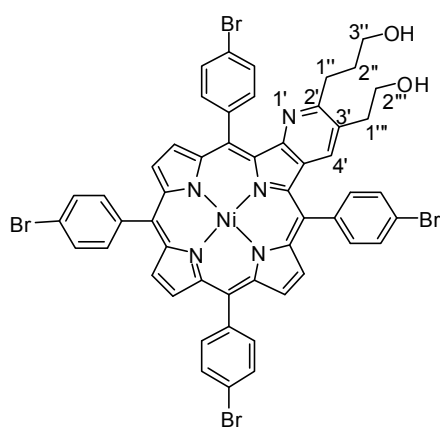
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,55-1,59 (m, 2H, H-3' e H-4'); 3,26-3,32 (m, 2H, H-2'); 3,68-3,71 (m, 2H, H-5'); 4,10 (t,  $J = 4,9$ , NH); 7,27 (s, 1H, H-3); 7,64 e 7,65 (2d,  $J = 8,4$  Hz, 4H, H-*m*-Ar); 7,63-7,66 (m, 2H, H-*m*-Ar); 7,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 20-H-*m*-Ar); 7,86 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, 20-H-*o*-Ar); 7,86 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, 20-H-*o*-Ar), 7,87 e 7,90 (2d,  $J = 8,4$ .Hz, 4H, 10,15-H-*o*-Ar); 7,84-7,91(m, 2H, 5-H-*o*-Ar); 8,46 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H,

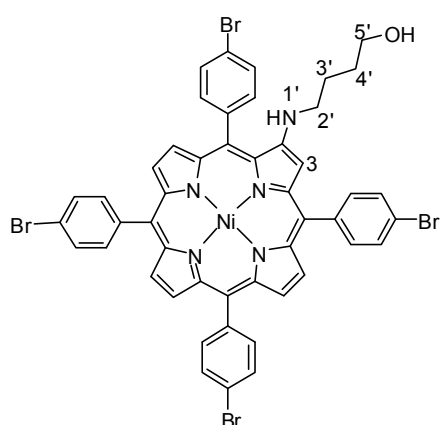
H-12 ou H-13); 8,54 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, H-12 ou H-13); 8,59 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrólico); 8,60 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrólico); 8,62 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrólico); 8,64 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrólico). MS (MALDI) calculada para  $C_{48}H_{33}Cl_4N_5Ni$  O  $m/z = 895$ ; encontrada  $m/z = 895$  ( $M^{+\bullet}$ ).

*Síntese de [3-(2-Hidroxietil)-2-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)pirido[2,3-b]porfirinato]níquel(II), 20*

Esta reacção foi realizada por adição de 2,3-di-hidrofurano e triflato de lantânio a uma solução de porfirina **5d** em clorofórmio, de acordo com o procedimento geral. A reacção foi terminada após 24 horas a refluxo. A mistura reaccional foi purificada por cromatografia em coluna, usando clorofórmio como eluente. Foram isoladas duas fracções: a fracção menos polar, de cor verde, foi identificada como contendo o produto **22** e a fracção mais polar de cor rosa, foi identificada como contendo o derivado **20**, produto maioritário da reacção. Estes derivados foram obtidos puros, após cristalização numa mistura de diclorometano/n-hexano, com rendimentos de 16% e de 62%, respectivamente.

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,83 (quinteto,  $J = 6,5$  Hz, 2H, H-2''); 2,98 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H, H-1'''); 3,00 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H, H-1''); 3,63 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H, H-3''); 3,90 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H, H-2'''); 7,10 (s, 1H, H-4'); 7,72-7,86 (m, 14H, H-*o*-Ar); 7,91 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, H-*o*-Ar); 8,65-8,69 (m, 6H, H- $\beta$ -pirrólicos).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  29,7 (C-2''); 31,8 (C-1''); 35,3 (C-1'''); 62,1 (C-2'''); 62,3 (C-3''); 114,3; 114,4; 114,5; 119,0; 119,1; 121,7; 122,7; 123,0. 129,5; 130,09; 130,13; 130,2; 13,3 (C-Ar); 130,8 (C- $\beta$ ); 131,2 (C-4' e C-*o*-Ar); 131,6 e 132,7 (C- $\beta$ ). 134,2; 134,4; 134,8 e 135,2 (C-Ar). 139,1; 139,46; 139,50; 140,0; 140,7; 140,8; 141,6; 141,7; 143,1; 144,2; 154,8 (C-2); 159,1 (C-2'). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 425 (5,44); 540 (4,22); 578 (4,03). HRMS (ESI) calculada para  $C_{52}H_{36}N_5O_2Br_4Ni$  ( $M + H$ ) $^+$   $m/z = 1139,8910$ , encontrada  $m/z = 1139,8954$ .



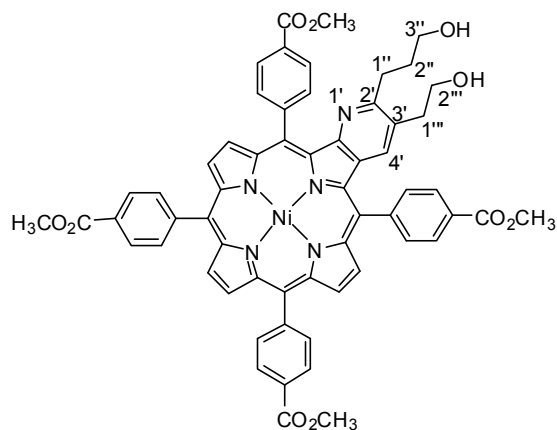
*N*-hidroxibutil-(2-amino)-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)porfirinato de níquel (II), **22**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,18-1,51 (m, 4H, H-3' e H-4'); 3,28 (q,  $J = 5,6$  Hz, 2H, H-2'); 3,70 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H, H-5'); 4,07 (t, 1H, H-1'); 7,77-7,84 (m, 14H, H-*o,m*-Ar); 7,89 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, H-Ar); 8,46 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrónico); 8,54 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrónico); 8,590 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrónico); 8,594 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H, H- $\beta$ -pirrónico); 8,63 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H, H- $\beta$ -pirrónico).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  25,4 e 30,9 (C-2' e C-3'); 45,3 (C-4'); 62,6 (C-5'); 104,1 (C-3); 113,2; 114,5; 116,9; 119,2; 122,1; 122,3; 122,4; 123,2; 129,8 (C- $\beta$ ); 130,1 e 130,12 (C-*o*-Ar ou C-*m*-Ar); 130,3; 130,8; 131,1; 131,4 e 131,6 (C- $\beta$ ); 131,6 (C-*o*-Ar); 132,7; 132,8 (C- $\beta$ ); 133,8; 134,8; 134,82 e 134,9 (C-*o,m*-Ar); 138,6; 139,6; 139,62; 140,1; 140,2; 140,7; 141,5; 142,5; 142,8; 143,3; 144,9. HRMS (ESI) calculada para  $\text{C}_{48}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{Br}_4\text{Ni}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z = 1069,8772$ , encontrada  $m/z = 1069,88449$

*Síntese de [3-(2-Hidroxietil)-2-(3-hidroxipropil)-5,10,15,20-tetraquis(4-carboximetilfenil)pirido[2,3-b]porfirinato]níquel(II), 21*

Esta reacção foi também efectuada de acordo com o procedimento geral e foi terminada 24 horas após o seu início. A mistura reaccional foi purificada por TLC preparativa usando clorofórmio como eluente. Os derivados **21** (composto mais polar e maioritário) e **24** (composto menos polar) foram obtidos puros produto maioritário da reacção, foi obtido puro (20,1 mg, 50%), após cristalização numa mistura de diclorometano/*n*-hexano, com rendimentos de 50% e de 12%, respectivamente.

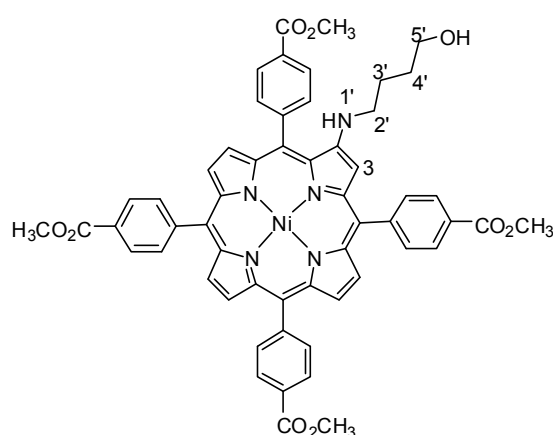


reacção, foi obtido puro (20,1 mg, 50%), após cristalização numa mistura de diclorometano/*n*-hexano, com rendimentos de 50% e de 12%, respectivamente.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,69 (quinteto,  $J = 6,6$  Hz, 2H, H-2''); 2,87-2,92 (m, 4H, H-1'' e H-1'''); 3,49 (t,  $J = 6,6$  Hz,

2H, H-3''); 3,77 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H, H-2''); 4,08; 4,09 e 4,20 (3s, 12H, 4 CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,06 (s, 1H, H-4'); 7,97 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H-*m*-Ar); 8,03-8,08 (m, 6H, H-*m*-Ar); 8,33-8,38 (m, 6H, H-*o*-Ar); 8,43 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H-*o*-Ar); 8,61-8,65 (m, 4H, H-β-pirrólicos); 8,62 e 8,65 (AB,  $J = 5,0$  Hz, 2H, H-β-pirrólicos). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29,9 (C-2''); 31,5 (C-1''); 35,4 (C-1'''); 52,4 e 52,6 (OCH<sub>3</sub>); 62,2 (C-2'''); 62,5 (C-3''); 114,5; 114,9; 119,3; 119,4; 128,2; 129,1 e 129,2 (C-*o*-Ar). 129,4; 129,8; 130,4; 130,9; 131,4 (C-4'). 131,66; 131,69; 132,6; 132,66 e 132,7 (C-β); 133,0 e 133,5 (C-*m*-Ar); 135,1; 135,7; 140,4; 140,5; 141,38; 141,42; 142,9; 143,9; 144,9; 145,2; 146,1; 155,2 (C-2); 159,2 (C-2'). 167,1 and 167,8 (C=O). UV-vis (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> (log ε) 425 (5,40); 540 (4,20); 579 (4,02). HRMS (ESI) calculada para C<sub>60</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>Ni (M + H)<sup>+</sup>  $m/z = 1056,2749$ , encontrada  $m/z = 1056,2776$ .

*N*-hidroxibutil-(2-amino)-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)porfirinato de níquel (II), **24**



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,18-3,27 (m, 2H, H-3'); 3,56-3,60 (m, 2H, H-4'); 3,72 (quarteto,  $J = 7,0$  Hz, 2H, H-2'); 4,02-4,09 (m, 15H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H-5' e H-1'); 7,23 (s, 1H, H-3); 7,77-7,84 (m, 8H, H-*m*-Ar); 8,33 e 8,35 (2d,  $J = 8,3$  Hz, 6H, H-*o*-Ar); 8,39 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H-*o*-Ar); 8,41 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H, H-β-pirrólicos); 8,52 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H, H-β-pirrólicos); 8,57 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H, H-β-pirrólicos); 8,60 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H, H-β-pirrólicos). HRMS (ESI) calculada para C<sub>56</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>Ni:  $m/z = 989,2571$ ; encontrada  $m/z = 990,26435$  ([M + H]<sup>+</sup>).

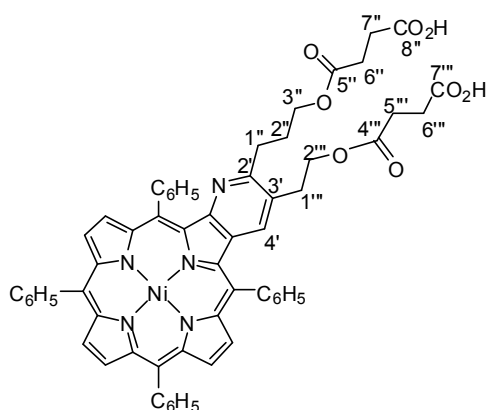
## 2.8.7. Reacções de funcionalização de pirido[2,3-*b*]porfirinas

### 2.8.7.1. Reacção da pirido[2,3-*b*]porfirina **17** com anidrido succínico

Num balão de 25 mL, dissolveu-se a porfirina **17** (15,0 mg, 0,018 mmol) em tolueno seco (2 mL) e adicionou-se em seguida anidrido succínico (18,3 mg, 0,180 mmol) e carbonato de potássio (20,5 mg, 0,209 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a



refluxo e foi mantida protegida da luz e sob atmosfera de azoto até se observar por TLC o consumo total do material de partida (20 horas). Após arrefecimento, a mistura reaccional foi neutralizada por adição de uma solução saturada de ácido cítrico, seguida de lavagem com água destilada. Procedeu-se à extracção da fase orgânica com clorofórmio e secagem através de sulfato anidro. Após remoção do solvente a pressão reduzida e cristalização numa mistura de diclorometano/metanol, o derivado **28** foi obtido puro e com um rendimento de 92% (16,9 mg).

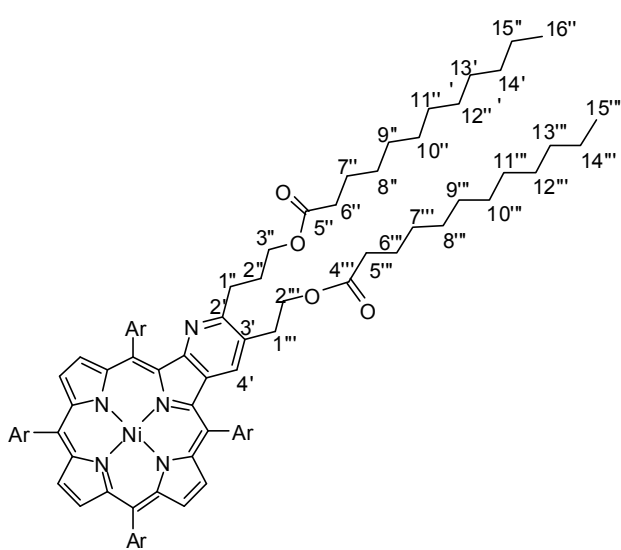


Composto **28** :  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,73-1,82 (m, 2H, H-2''); 2,61-2,73 (m, 8H, H-6'', H-7'', H-5''', H-6'''); 2,81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-1''); 2,89 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-1'''); 4,13 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H, H-3''); 4,21 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-2'''); 6,86 (s, 1H, H-4'); 7,62-8,01 (m, 20H, H-*o,m,p*-Ar); 8,66 (AB,  $J = 5.2$  Hz, 2H, H- $\beta$ ); 8,67 (s, 2H, H- $\beta$ ); 8,71 e 8,74 (AB,  $J = 5.0$  Hz, 2H, H- $\beta$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,6 (C-2''). 29,37; 29,40 e 29,7 (C-6'', C-7'', C-5''', C-6'''). 30,2 (C-1'''); 30,8 (C-1''); 62,8 (C-2'''); 65,3 (C-3''); 115,5; 115,7; 117,5; 120,0; 120,1; 120,6. 126,8 e 127,0 (C-*m*-Ar). 127,6. 127.,8. 127,9; 128,0; 128,2 e 128,7(C-*p*-Ar). 129,3 (C-4'); 130,8 (C- $\beta$ ); 131,5; 131,6. 131,7; 132,5 e 132,6 (C- $\beta$ ). 132,8 e 133,5 (C-*o*-Ar). 135,1; 135,7; 138,4; 139,3; 140,4; 140,56; 140,62; 140,8; 140,9; 141,4; 141,7; 142,0; 142,8; 143,0; 144,4; 155,0 (C-2); 157,2 (C-2'); 171,4 (C-4'''); 172,1 (C-5'''); 179,5 (C-8'' e C-7'''). UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 425 (5,16); 540 (4,14) ; 579 (3,90). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{60}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_8\text{Ni}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$   $m/z = 1024,2851$ , encontrado  $m/z = 1024,2833$ .

#### 2.8.7.2. Reacção da pirido[2,3-*b*]porfirina **17** com cloreto de dodecanoílo

A uma solução de porfirina **17** (16,1 mg, 0,0195 mmol) em piridina seca (2 mL), adicionou-se cloreto de dodecanoílo (50  $\mu\text{L}$ , 0,104 mmol). A mistura reaccional foi protegida da humidade por um tubo de secagem e foi mantida a 60°C, sob agitação e protegida da luz até se verificar por TLC o consumo total da porfirina de partida (20 horas). Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi neutralizada

com uma solução aquosa saturada de ácido cítrico e lavada com água destilada. A mistura reaccional foi então extraída com clorofórmio e a fase orgânica foi seca através de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após remoção do solvente a pressão reduzida, o resíduo foi retomado em diclorometano e purificado por cromatografia em coluna usando o mesmo solvente como eluente. O composto **29** foi obtido puro (22,2 mg, 96%) na forma de cristais de cor púrpura, após cristalização numa mistura de diclorometano/metanol.



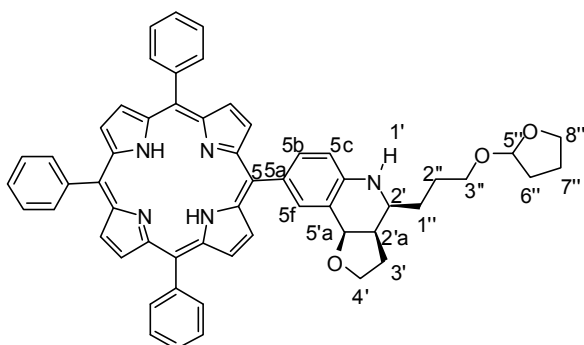
Composto **29**:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,82 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,85 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,13-1,25 (m, 32H,  $\text{CH}_2$ ); 1,52-1,68 (m, 4H, H-7'', H-6''); 1,76-1,85 (quinteto,  $J = 7,0$  Hz, 2H, H-2''); 2,26 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, H-5''); 2,32 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, H-6''); 2,86 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H, H-1''); 2,94 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H, H-1''); 4,05 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H, H-3''); 4,17 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H, H-2''); 7,62-8,01 (m, 20H, H-*o,m,p*-Ar); 8,67

(AB,  $J = 4,5$  Hz, 2H, H- $\beta$ ); 8,68 e 8,70 (AB,  $J = 5,0$  Hz, 2H, H- $\beta$ ); 8,71 e 8,72 (AB,  $J = 5,1$  Hz, 2H, H- $\beta$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,07 e 14,10 ( $\text{CH}_3$ ); 22,6 e 22,7 ( $\text{CH}_2$ ); 24,9 e 25,1 (C-7'', C-6''); 26,0 (C-2''). 29,1; 29,2; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6 e 29,7 ( $\text{CH}_2$ ). 31,1 (C-1''); 31,7 (C-1''); 31,8 e 31,9 ( $\text{CH}_2$ ); 34,3 (C-5''); 34,4 (C-6''); 63,2 (C-2''); 64,4 (C-3''); 115,5; 115,7; 120,0; 120,1. 126,87 e 126,94 (C-*m*-Ar). 127,79; 127,81 e 127,9 (C-*p*-Ar). 128,6; 130,8 (C- $\beta$ ); 131,3 (C-4'). 131,56; 131,59; 131,7; 132,5 e 132,6 (C- $\beta$ ). 132,7; 132,8 e 133,5 (C-*o*-Ar). 135,1; 135,7; 140,4; 140,6; 140,7; 140,8; 141,3; 141,69; 141,71; 143,1; 144,4; 155,4 (C-2); 157,5 (C-2''); 173,6 (C-4''); 174,0 (C-5''). UV-vis ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 425 (5,44); 540 (4,22); 578 (4,03). MS (MALDI) para  $\text{C}_{76}\text{H}_{64}\text{N}_5\text{NiO}_4$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ) 1188.

### 2.8.8. SÍNTESE DE MESO-QUINOLIN-6-ILPORFIRINAS

#### 2.8.8.1. Reacção de 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina **7a** com o 2,3-di-hidrofurano

Esta reacção foi efectuada a partir de uma solução de porfirina **7a** (25,6 mg, 0,040 mmol), em clorofórmio (3 mL), à qual foram adicionados 50 µL de 2,3-di-hidrofurano (0,661 mmol) e 2.8 mg de La(OTf)<sub>3</sub>. A mistura reaccional foi mantida a refluxo e protegida da luz durante 24 horas. Findo este período, verificou-se por TLC o consumo total do reagente de partida e a formação de dois produtos de cor rosa e de polaridade inferior ao reagente de partida. A mistura reaccional foi lavada com água destilada e extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi então seca através de sulfato de sódio anidro, concentrada a pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente. O produto final **30** foi cristalizado numa mistura de éter de petróleo/diclorometano com um rendimento de 83%.

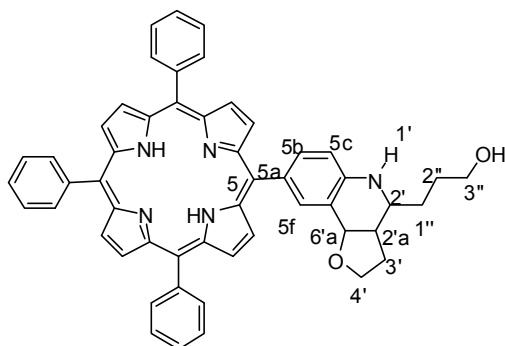


**Derivado 30:** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -2,75 (s, 2H, NH); 1,74-2,01 (4m, 9H, H-1'', H-2'', H-8'', H-9'' e H-3'); 2,25-2,29 (m, 1H, H-3'); 2,76-2,78 (m, 1H, H-2'a); 3,51-3,52 (m, 1H, H-3'' ou H-8''); 3,72-3,77 (m, 1H, H-2'); 3,78-3,98 (m, 5H, H-4', H-3'' ou H-7'');

4,04-4,08 (m, 2H, H-4' e H-1'); 5,06-5,07 (m, 1H, H-5''); 5,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-5'a); 6,85 (dd, *J* = 8,5 e 2,6 Hz, 1H, H-5c); 7,72-7,77 (m, 9H, 10,15,20-H-*m,p*-Ar); 7,87 (dd, *J* = 8,5 Hz e 1,73 Hz, 1H, H-5b); 8,16 (d, *J* = 1,73 Hz, 1H, H-5f); 8,19-8,23 (m, 6H, 10,15,20-H-*o*-Ar); 8,83 (s, 6H, H-β-pirrólicos); 8,95-8,99 (m, 2H, H-β-pirrólicos). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 23,4; 23,6; 24,1 (C-3'); 26,4 e 26,5 (C-2''); 31,4 (C-1''); 32,4; 32,5; 42,7 e 42,8 (C-2'a); 52,5 (C-2'); 66,6, 66,9, 67,0, 67,06 e 67,1 (C-4', C-3'' e C-8''); 75,9 (C-5'a); 103,97 e 104,0 (C-5''); 112,7 (C-5c); 119,6; 119,8; 119,9; 121,1; 121,2; 126,6 e 127,6 (10,15,20-C-*m,p*); 131,0 a 131,5 (C-β-pirrólicos); 132,2; 134,5 (10,15,20-C-*o*); 136,6 (C-5f); 142,2; 142,3; 144,65; 144,7. MS (MALDI) calculada para C<sub>56</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> *m/z* 839, encontrada *m/z* 840 ([M+ H]<sup>+</sup>).

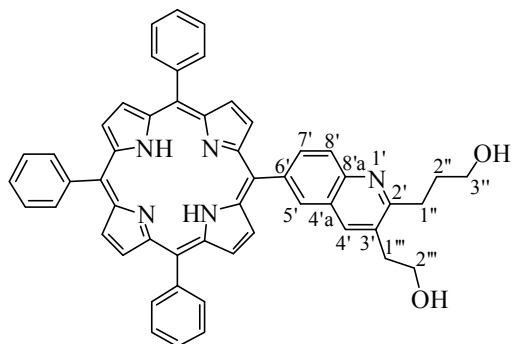
2.8.8.2. *Reacção com ácido p-toluenossulfónico*

A uma solução de porfírina **30** (25,6 mg, 0,041 mmol) em clorofórmio, foram adicionados 2,3-di-hidrofurano (0,05 mL, 0,661 mmol) e triflato de lantânio (2,8 mg). A reacção foi mantida em refluxo e protegida da luz durante 24 horas. Após este período, a mistura reaccional foi deixada arrefecer à temperatura ambiente e procedeu-se à adição de uma solução de ácido *p*-toluenossulfónico (60 mg) em metanol (2 mL). Após 4 horas, a reacção foi neutralizada através de lavagem sucessivas com uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, extraída com clorofórmio e seca através de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois de concentrada a pressão reduzida, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna e usando clorofórmio como eluente. Depois de recolher a fracção maioritária, menos polar, o aumento da polaridade do eluente para uma mistura de clorofórmio com 2% de metanol, resultou na eluição da fracção minoritária, menos polar. O composto menos polar foi identificado como sendo o derivado **31** e foi obtido com um rendimento de 83% após cristalização numa mistura de éter de petróleo/diclorometano. O composto mais polar, o derivado **32**, foi obido com um rendimento de 5%.



**Derivado 31:** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -2,74 (s, 2H, NH); 1,76-1,89 (m, 4H, H-1'' e H-2''); 2,02-2,06 e 2,27-2,36 (2m, 2H, H-3'); 2,79-2,84 (m, 1H, H-2'a); 3,77-3,80 (m, 1H, H-2'); 3,82-3,87 (m, 2H, H-3''); 3,94 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-4'); 4,06-4,09 (m, 1H,

H-4'); 5,38 (d, *J* = 7,7 Hz, H-5'a); 6,89 e 7,89 (2d, *J* = 8,0 Hz, H-5b e H-5c); 8,16 (s, 1H, H-5f); 8,21-8,23 (m, 8H, 10,15,20- H-*o*-Ar); 8,83 (s, 6H, H-β); 8,92-8,98 (m, 2H, H-β). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 24,1 (C-3'); 29,2 e 31,0 (C-1'' e C-2''); 42,7 (C-2'a); 52,6 (C-2'); 62,8 (C-3''); 66,6 (C-4'); 75,9 (C-6'a); 112,8 (C-3); 119,6; 121,07; 121,1; 126,6 e 127,6 (C-*m,p*-Ar); 130,0-133,0 (C-β); 134,5 (C-*o*); 135,1 (C-5b); 136,6 (C-5f); 142,2; 142,3; 144,5.

*5,10,15-trifenil-20-{2-[(3-hidroxipropil)-3-(2-hidroxietil)]-quinolin-6-ilo}porfirina, 32*

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

-2,75 (s, 2H, NH); 2,32 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H, H-2''); 3,22 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H, H-1'''); 3,43 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H, H-1''); 3,94 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H, H-3''); 4,09 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H, H-2'''); 7,73-

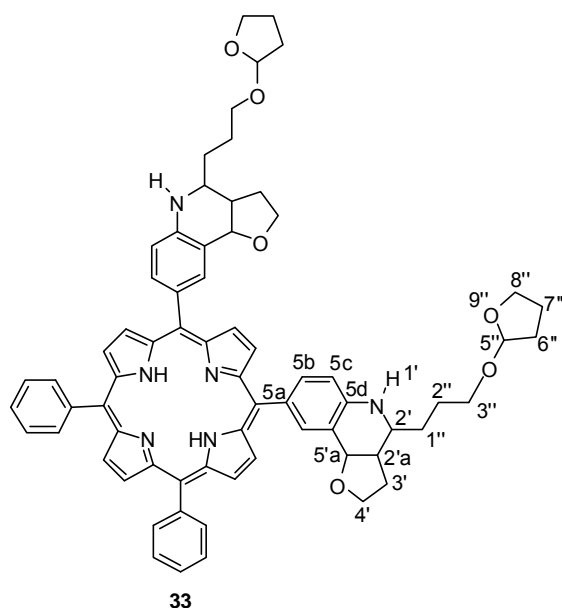
7,78 (m, 9H, 5,10,15-H-*m,p*-Ar); 8,20-8,23 (m, 7H, 5,10,15- H-*o* e H-4'); 8,37 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H-8'); 8,57-8,59 (m, 2H, H-5' e H-7'); 8,79 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H, H- $\beta$ -pirrólicos); 8,84-8,86 (d e s, AB, 6H, H- $\beta$ -pirrólicos). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 29,7 (C-2''); 30,4 (C-1'''); 35,5 (C-1''); 62,5 (C-2'''); 62,8 (C-3''); 116,3; 120,3; 120,4; 125,6 (C-8'); 125,8; 126,7 e 127,8 (5,10,15-C-*m,p*-Ar); 130,0-131,0 (C- $\beta$ -pirrólicos); 131,7 (C-2' ou C-3'); 132,5 (C-5'); 135,8 (C-7'); 137,4 (C-4'); 140,3; 142,0; 161,9 (C-2' ou C-3').

*2.8.8.3. Reacção com HCl*

A uma solução de porfirina **7a** (12,8 mg, 0,0199 mmol) em clorofórmio (2 mL), foram adicionados 2,3-di-hidrofurano (0,025 mL, 0,331 mmol) e triflato de lantânio (1,4 mg). A reacção foi mantida em refluxo, e protegida da luz durante 24 horas. Após este período, a mistura reaccional foi deixada arrefecer à temperatura ambiente e procedeu-se à adição de uma solução de HCl (144  $\mu\text{L}$ ) em acetonitrilo (2 mL). Após 16 horas, a reacção foi neutralizada através de lavagem sucessivas com uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , extraída em clorofórmio e seca através de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Depois de concentrada a pressão reduzida, a mistura reaccional foi purificada por cromatografia preparativa de camada fina, usando como eluente uma mistura de diclorometano com 3% de metanol. Após cristalização numa mistura de éter de petróleo/diclorometano, o derivado **32** foi obtido puro com um rendimento de 54%.

#### 2.8.8.4. Reacção de 5,10-bis(4-aminofenil)-15,20-difenilporfirina **7b** com o 2,3-di-hidrofurano

A uma solução de porfirina **7b** (25,6 mg) em clorofórmio, foram adicionados 2,3-di-hidrofurano (18 equiv.) e triflato de lantânio (2,8 mg). A reacção foi mantida em refluxo, e protegida da luz durante 24 horas. Após este período, a mistura reaccional foi deixada arrefecer à temperatura ambiente e lavada com água. Após extracção com CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>, a fase orgânica foi seca através de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois de concentrada a pressão reduzida, a mistura foi purificada por cromatografia preparativa de camada fina, usando clorofórmio como eluente. O composto menos polar foi identificado como sendo o derivado **33** e foi obtido com um rendimento de 83% após cristalização numa mistura de éter de petróleo/diclorometano. O composto mais polar, o derivado **34**, foi obtido com um rendimento de 5%.



**Derivado 33:** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -2,73 (s, 2H, NH); 1,78-2,17 (m, 18 H, H-1'', H-2'', H-8'', H-9'' e H-3'); 2,30-2,33 (m, 2H, H-3'); 2,79-2,82 (m, 2H, H-2'a); 3,53-3,58 (m, 2H, H-3'' ou H-8''); 3,75-3,78 (m, 2H, H-2'); 3,80-3,99 (m, 10H, H-4', H-3'' ou H-7''); 4,02-4,10 (m, 4H, H-4' e H-1'); 5,19-5,23 (m, 2H, H-5''); 5,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H-5'a); 6,87 (dd, *J* = 8,5 e 2,56 Hz, 2H, H-5c); 7,72-7,76 (m, 6H, 15,20-H-*m,p*-Ar); 7,88 (dd, *J* = 8,5 Hz e 1,73 Hz, 2H, H-5b); 8,16-8,22 (m, 6H, H-5f e 15,20-H-*o*-Ar); 8,81 (s, 4H, H-β-pirrólicos); 8,92-8,96 (m, 4H, H-β-pirrólicos). MS (MALDI) calculada para C<sub>68</sub>H<sub>68</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> *m/z* = 1065, encontrada *m/z* 1066 ([M+ H]<sup>+</sup>).

**Derivado 34:** MS (MALDI): calculada para C<sub>64</sub>H<sub>62</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> *m/z* = 994, encontrada *m/z* = 995 ([M+ H]<sup>+</sup>).

#### 2.8.8.3. *Reacção com HCl 2M*

A uma solução de porfirina **7b** (12,8 mg) em clorofórmio (2 mL), foram adicionados 2,3-di-hidrofurano (0.025 mL, 0,331 mmol) e triflato de lantânio (1,4 mg).. A reacção foi mantida em refluxo, e protegida da luz durante 24 horas. Após este período, a mistura reaccional foi deixada arrefecer à temperatura ambiente e procedeu-se à adição de uma solução de HCl (144 µL) em acetonitrilo (2 mL). Após 16 horas, a reacção foi neutralizada através de lavagem sucessivas com uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, extraída em clorofórmio e seca através de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois de concentrada a pressão reduzida, a mistura reaccional foi purificada por cromatografia preparativa de camada fina, usando como eluente uma mistura de diclorometano com 3% de metanol. Após cristalização numa mistura de éter de petróleo/diclorometano, o derivado **35** foi obtido puro com um rendimento de 51%.

**Derivado 35:** MS (MALDI): calculada para C<sub>60</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>  $m/z$  = 920, encontrada  $m/z$  = 921(45%, [M+ H]<sup>+</sup>); 903 (100%, [M+ H]<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O); 823 (10% , [M+ H]<sup>+</sup> -2H<sub>2</sub>O).

## 2.9. REFERÊNCIAS

1. Tietze, L.F. and Kettschau, G. (1997) Hetero Diels-Alder reactions in organic chemistry. *Top. Curr. Chem.* **189**, 1.
2. Behforouza, M.; Ahmadian, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5259
3. Buonora, P.; Olsen J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099.
4. Jayakumar, S.; Ishar, M. P. S.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 379.
5. 5.(a) França, T.C. C.; Santos, M. G.; Figueiroa-Villar, J. D. *Quím. Nova* **2008**, *31* (5), 1271. (b) Nakayama, H.; Loiseau, P. M.; Bories, C.; Ortiz, S. T.; Schinini, A.; Serna, E.; Arias, A. R.; Fakhfakh, M. A.; Franck, X.; Figadère, B.; Hocquemiller, R.; Fournet, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4950.
6. Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M.; *Izv. Akad. Nauk S.S.R. Ser. Khim.* **1963**, 953.
7. Povarov, L. S.; Grigos, V.I.; Mikhailov, B. M.; *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1963**, 2039.
8. Koutznet, V. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721 e referências inclusas.
9. Kousznetsov, V.V.; Mendez, V.; Gómez, C. M. M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141.
10. Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993.
11. Tietze, L. F.; Rackelmann, N. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76* (11), 1967.
12. Nagarajan, R. C.; Magesh, J.; Perumal, P. T. *Synthesis*, **2004**, 69 e referências inclusas.
13. Xia, M.; Lu, Y.-D. *Synlett* **2005**, 2357.
14. Semwal, A.; Nayak, S. K. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 227.
15. Nagaiah, K.; Sreenu, D.; Srinivasa Rao, R.; Vashishta, G.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4409.
16. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, R. S.; Kumar, S. K.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7891.
17. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Gayathri, U.; Prasad, A. R. *Synthesis* **2002**, 2537.
18. Zhang, J.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3969.
19. Li, Z.; Zhang, J.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 153.
20. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sadasiv, K.; Reddy, P. S. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3853.
21. Chen, L.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2003**, *5*, 267.
22. Lin, X.-F.; Cui, S.-L.; Wang, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4509.
23. Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 689.



24. Kobayashi, S.; Araki, M.; Ishitani, H.; Nagayama, S.; Hachiya, I. *Synlett* **1995**, 233.
25. Makioka, Y.; Shindo, T.; Taniguchi, Y.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Synthesis* **1995**, 801.
26. Di Salvo, A.; Spanedda, M. V.; Ourévitch, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; *Synthesis* **2003**, 14, 2231.
27. Zhang, J.; Li, C-J.; *J. Org. Chem.* **2002**, 65, 3969.
28. Xia, M.; Lu, Y-d. *Synlett* **2005**, 15, 2357.
29. M. A. Goudar, M. A.; Jayadevappa, H.; Sudhakara, A.; Mahadevan, K. M. *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 628.
30. Chen, L.; Li, Z.; Li, C-J. *Synlett* **2003**, 5, 732.
31. Tomé, A. C.; Lacerda, P. S. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Chem. Commun.* **1997**, 1199.
32. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3065.
33. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4723.
34. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A.M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Chem. Commun.* **1999**, 1767.
35. Barata, J. F. B.; Silva, A. M. G.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2004**, 1291.
36. Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, 4, 532.
37. Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C. *Arkivoc* **2003**, xiv, 107.
38. Silva, A. M. G.; Cavaleiro, J. A. S. *Progress Heterocycl. Chem.* **2008**, 19, 44.
39. Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2009**, 13, 408.
40. Cavaleiro, J. A. S.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S. “meso-Tetraarylporphyrin derivatives: new synthetic methodologies” em *Handbook of Porphyrin Synthesis*, Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. Eds, World Scientific, **2010**, 12, 193.
41. Alonso, C. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8307.
42. Alonso, C. M. *Funcionalização  $\beta$  e formação de novos derivados porfirínicos*, Tese de Doutoramento, Universidade de Aveiro, **2002**.

43. Alonso, C. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3233.
44. Catalano, M. M.; Crossley, M. J.; Harding, M. M.; King, L. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1535.
45. Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms and Structure* editado por John Wiley and Sons, New York **2001**, 696.
46. Hombrecher, H. K.; Gherdan, V. M.; Ohm, S.; Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Condesso, M. F. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8569.
47. Crossley, M. J.; Govenlock, L. J.; Prashar, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2379.
48. Baldwin, J. E.; Crossley, M. J. Debernardis, J. *Tetrahedron* **1982**, 38, 685.
49. Smith, N. W.; Dzyuba, S. *Arkivoc*, **2010**, vii, 10.
50. Haesegawa, E.; Nemoto, J.; Kangyama, T.; Tsuchida, E. *Macromolecules* **1978**, 11, 947.
51. Krupper, W.J.; Chamberlin, T.A. US Patent 4, 746, 735, **1988**.
52. Krupper, W. J.; Chamberlin, T. A.; Kochanny, M. *J. Org.Chem.* **1989**, 54, 2753.
53. Meng, G. G.; James, B. R.; Skov, K. A. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1894 e referências inclusas.
54. Luguya, R.; Jaquinod, L.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H.; Smith, K. M. *Tetrahedron* **2004**, 60 (12), 2757.
55. Batey, R. A.; Powell, D. A.; Acton, A. Lough, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7935.
56. Li, Z.; Zhang, J.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 153.
57. Amaravathi, M.; Babu, M. M.; Chandramouli, G. *Arkivoc* **2007**, i,148.
58. Alonso, C. M. A.; Serra, V. I. V.;\_Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C. ; Silva, A. M. S.; Paz, F. A. A. ; Cavaleiro, J. A. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2305.

**ESTUDOS DE FUNCIONALIZAÇÃO DAS POSIÇÕES  $\beta$ -PIRRÓLICAS DE  
5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA COM ÉTERES COROA E  
AMINOÁCIDOS**

### 3.1. PREÂMBULO

O trabalho descrito neste capítulo teve como objectivo, numa primeira fase, a preparação de *meso*-tetra-arilporfirinas funcionalizadas nas posições  $\beta$ -pirrólicas com moléculas de éter coroa.

Para tal, foram seleccionadas rotas sintéticas que abrangem reacções catalisadas por metais de transição (reacções de metátese e reacções de Heck) e reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar. No primeiro caso, pretendia-se que a ligação entre as duas unidades ocorresse por ligações C-C, originando compostos do tipo **A** (Figura 1). No segundo caso era esperado que a ligação entre estas duas unidades estruturais ocorresse através de um anel do tipo pirrolidina, originando compostos do tipo **B** (Figura 1).

Durante o estudo do acoplamento de porfirinas a éteres coroa na posição  $\beta$ -pirrólica segundo reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar foram obtidas novas clorinas do tipo **C** onde está envolvido o aminoácido (Figura 1). Face a estes novos resultados, numa segunda fase foi também considerada a reactividade da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com diferentes aminoácidos pelo que os resultados obtidos nesses estudos são também descritos neste capítulo.

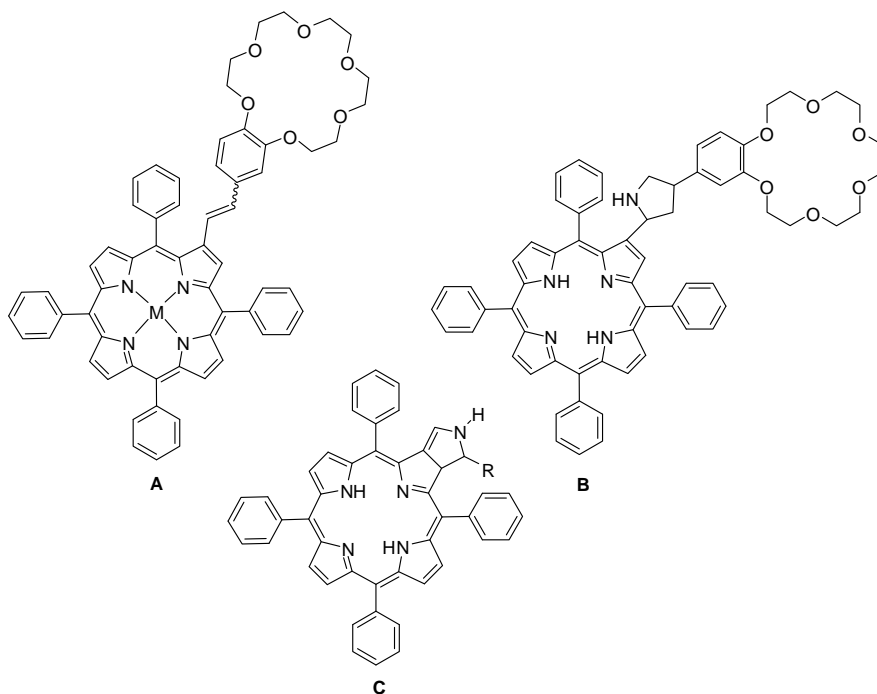


Figura 1

Assim, na primeira parte deste capítulo, e depois de uma breve referência a algumas generalidades sobre éteres coroa, são mencionados alguns trabalhos já publicados relativos ao acoplamento de porfirinas a estas moléculas. É também feita uma breve introdução às metodologias sintéticas usadas, seguindo-se a discussão dos resultados experimentais obtidos. Na última secção deste capítulo, são apresentados os detalhes experimentais.

### 3.2. ESTUDOS DE ACOPLAMENTO DE PORFIRINAS A ÉTERES COROA

Os éteres coroa são poliéteres cíclicos com átomos de oxigénio unidos por pontes  $\text{CH}_2$  que limitam uma cavidade cuja forma se assemelha a uma coroa. Devem, por isso, a sua designação à forma que assumem.

A primeira síntese destes poliéteres cíclicos deve-se a Pederson,<sup>1</sup> em 1967, enquanto trabalhava para a empresa Dupont. A síntese de diversos éteres coroa, assim como a descoberta de que estes compostos complexam selectivamente catiões metálicos alcalinos e alcalino-terrosos, marcou a sua história enquanto químico e a história da própria Química. O reconhecimento da importante contribuição do seu trabalho para o desenvolvimento de áreas como a de reconhecimento molecular, catálise, sistemas biomiméticos e química supramolecular surgiu em 1987, quando Pederson juntamente com Cram e Lehn, foi galardoado com o prémio Nobel da Química.

À estrutura peculiar dos éteres coroa, a nomenclatura comum associa uma designação também característica: o termo coroa é precedido por um número que indica o número total de átomos que definem a cavidade do macrociclo, e é seguido por outro número que designa o número total de átomos de oxigénio da estrutura. Por exemplo, 18-coroa-6, é o nome comum do éter coroa com 18 átomos no anel, dos quais seis são oxigénios. Alguns exemplos dos éteres de coroa mais estudados, estão descritos na Figura 2.

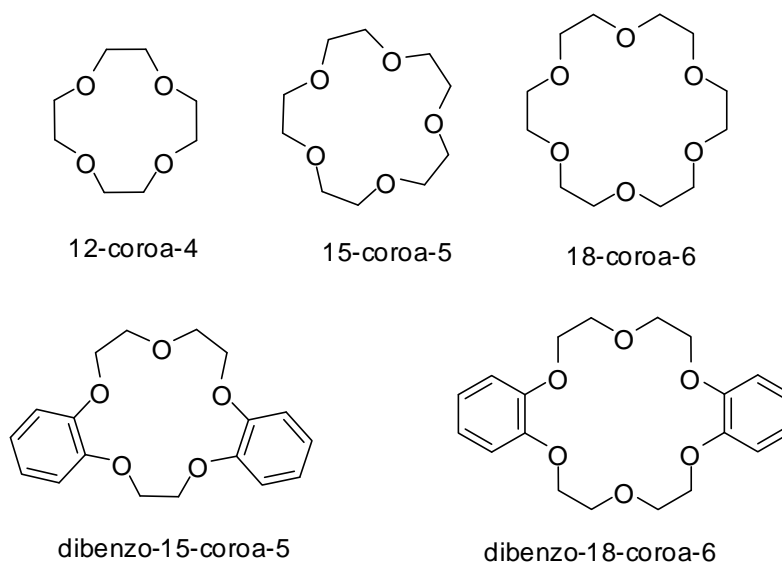


Figura 2- Alguns exemplos de éteres coroa.

Com o intuito de conciliar as propriedades de porfirinas e de éteres coroa foram desenvolvidas várias estratégias sintéticas para acoplar estas duas unidades.

Desses estudos resultaram vários derivados que foram já testados em diversas aplicações. Destacam-se alguns exemplos relacionados com a complexação de catiões, ligação cooperativa, processos de catálise, modelos biomiméticos de sistemas enzimáticos e reconhecimento molecular.<sup>2</sup> Na Figura 3, constam algumas das estruturas dessas porfirinas.

Data de 1982 um dos primeiros trabalhos onde é demonstrada a capacidade de sistemas porfirina éter-croa complexarem catiões. Neste trabalho, os autores prepararam *meso*-tetra-arilporfirinas com os substituintes fenilo fundidos a éteres coroa e avaliaram o seu comportamento espectroscópico na presença de catiões metálicos como o  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  e  $\text{Ba}^{2+}$ . Com base nos resultados obtidos neste estudo, os autores conseguiram relacionar o tamanho do ião com o tipo de complexo formado e descrevem a formação de complexos 1:1 (catião:porfirina) para catiões mais pequenos como o  $\text{Na}^+$ , o  $\text{Mg}^{2+}$  e o  $\text{Ca}^{2+}$  e de complexos 2:1 (catião:porfirina) quando são usados iões de maiores dimensões como o  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  e  $\text{Ba}^{2+}$ . Baseados na ocorrência de supressão de fluorescência para estes sistemas na presença de  $\text{K}^+$ , os autores sugerem também a aplicação destes compostos como sistemas de detecção de  $\text{K}^+$ .

Já a eficiência catalítica de complexos de Mn(III) de sistemas porfirina-éter coroa de tipo **B** têm sido estudados na epoxidação de alcenos pouco reactivos como o 1-dodeceno, na presença de NaOCl. Esta aproximação difere do contexto usual da catálise com complexos de manganês(III) de *meso*-tetra-arilporfirinas na medida em que o éter de coroa tem um efeito co-catalítico favorecendo a desprotonação de HOCl coordenado ao metal central da porfirina e a formação da espécie oxo activa.<sup>3</sup>

Em 2002, Hong e colaboradores,<sup>4</sup> motivados pela ideia de preparar compostos contendo na mesma estrutura locais de interacção de catiões e de aniões, descrevem a preparação de complexos de zinco(II) de sistemas porfirina-éter coroa. Os autores estudaram a complexação de diferentes sais de sódio (NaF, NaCl, NaBr, NaI, NaSCN, NaCN, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), e verificaram em todos os casos, a complexação de Na<sup>+</sup> ao éter de coroa. Contudo, sistemas do tipo **C** são sugeridos como sensores colorimétricos de NaCN, uma vez que este foi o único sal de sódio estudado que causou uma alteração dramática de cor, de vermelho para verde, devido à interacção do metal do núcleo porfírinico com o ião cianeto em adição à complexação da componente éter de coroa ao ião sódio.

Sirish et al,<sup>5</sup> sintetizaram uma porfirina com três grupos *N*-metilpiridínio nas posições *meso* e um éter 18-coroa-6 fundido a um grupo substituinte *meso*-fenilo e obtiveram a porfirina **D** que foi estudada pelos autores como receptor de peptídeos.

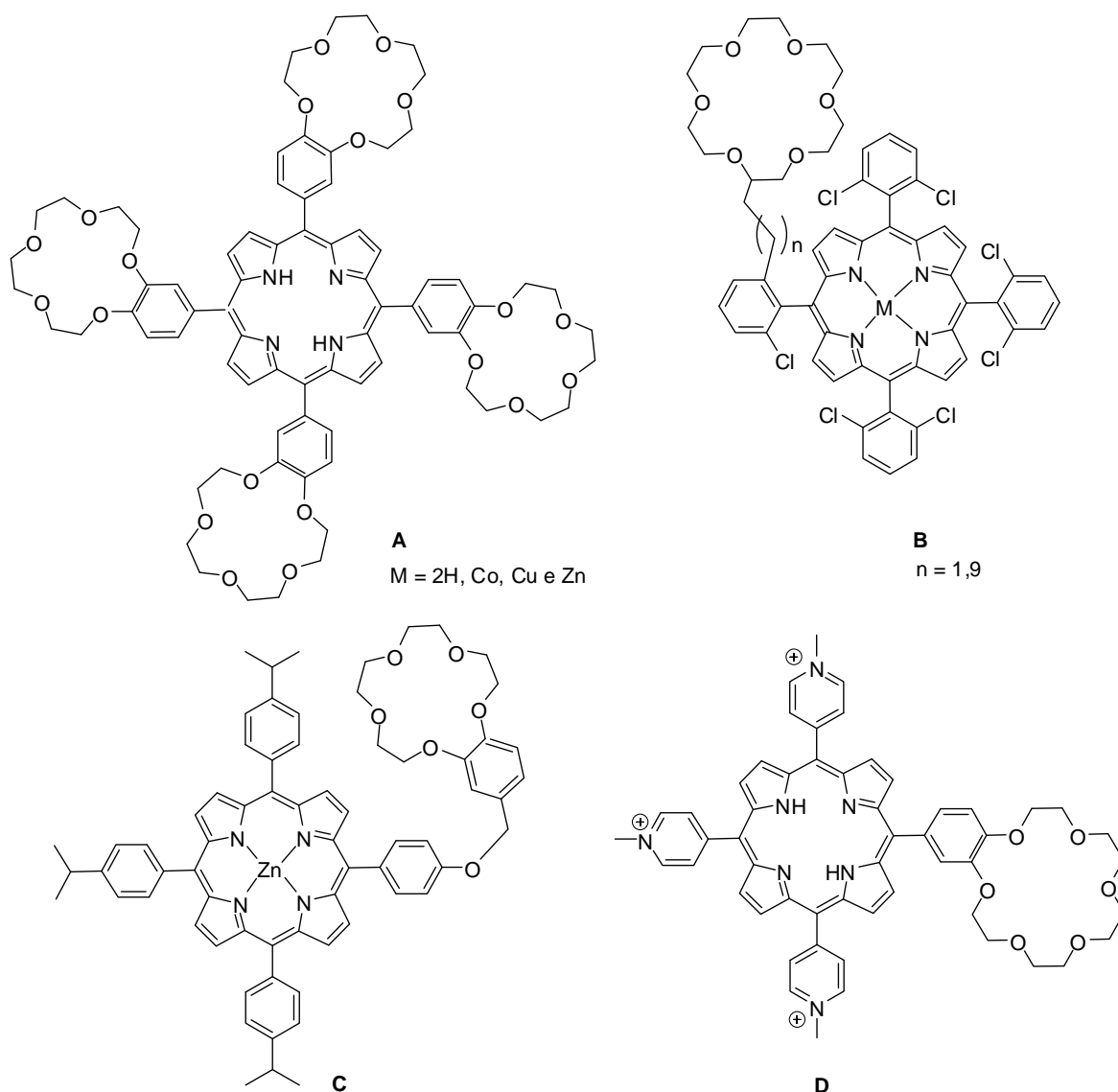


Figura 3- Alguns exemplos de porfirinas com grupos éter coroa descritos na literatura.

Dentro dos vários centros passíveis de funcionalização no núcleo porfirínico, as posições *meso* têm sido as escolhidas preferencialmente para o acoplamento destas duas unidades estruturais. Quanto às estratégias de síntese estas vão desde a síntese directa, a partir do benzaldeído e de éteres coroa funcionalizados com o grupo formilo<sup>6-11</sup> à síntese indirecta, a partir de reacções entre macrociclos com funções amino ou hidroxilo e éteres coroa adequadamente substituídos (p.e, com funções epóxido,<sup>12</sup> grupos tosiló,<sup>13</sup> grupos formilo<sup>14</sup> ou com grupos carboxílicos activados<sup>15,16</sup>). Recentemente, Liu *et al*, usaram



ainda a química organometálica, traduzida numa reacção de Sonogashira, para o acoplamento de uma porfirina a quatro moléculas de éter coroa.<sup>17</sup>

A funcionalização de porfirinas com éteres coroa nas posições  $\beta$ -pirrólicas tem sido bastante menos estudada. Tanto quanto é do nosso conhecimento, existem poucos estudos que abordam aproximações deste tipo.

O grupo de investigação de Murashimi sintetizou, pela primeira vez, porfirinas fundidas na posição  $\beta$ -pirrólica a diferentes éteres coroa (Figura 4-A).<sup>18</sup> A estratégia sintética usada teve como base a condensação ácida de formaldeído com pirróis fundidos a éteres coroa, seguida de oxidação do porfirinogénio formado com *p*-cloranil. Estes pirróis foram previamente preparados por condensação de *N*-benzil-3,4-di-hidroxi-2,5-metoxycarbonilpirrol com polietilenoglicóis de diferentes tamanhos e com os grupos hidroxilo terminais protegidos com grupos tosilato. A posterior remoção dos grupos benzilo, na presença de Pd(OH)<sub>2</sub>/C e de hidrogénio, e a remoção das funções éster em meio básico e na presença de etilenoglicol origina os correspondentes pirróis com as posições  $\alpha$  desprotegidas.

Já as unidades diméricas ligadas por uma ponte de tipo éter coroa **B** ou **C**, representadas na Figura 4, foram no primeiro caso preparadas a partir da condensação da 2,3-diona-5,10,15,20-tetrafenilporfirina de Crossley<sup>19,20</sup> com um éter coroa funcionalizado com quatro grupos amino,<sup>21</sup> e no segundo caso a partir da condensação da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com um éter coroa funcionalizado com dois grupos amino.<sup>22</sup>

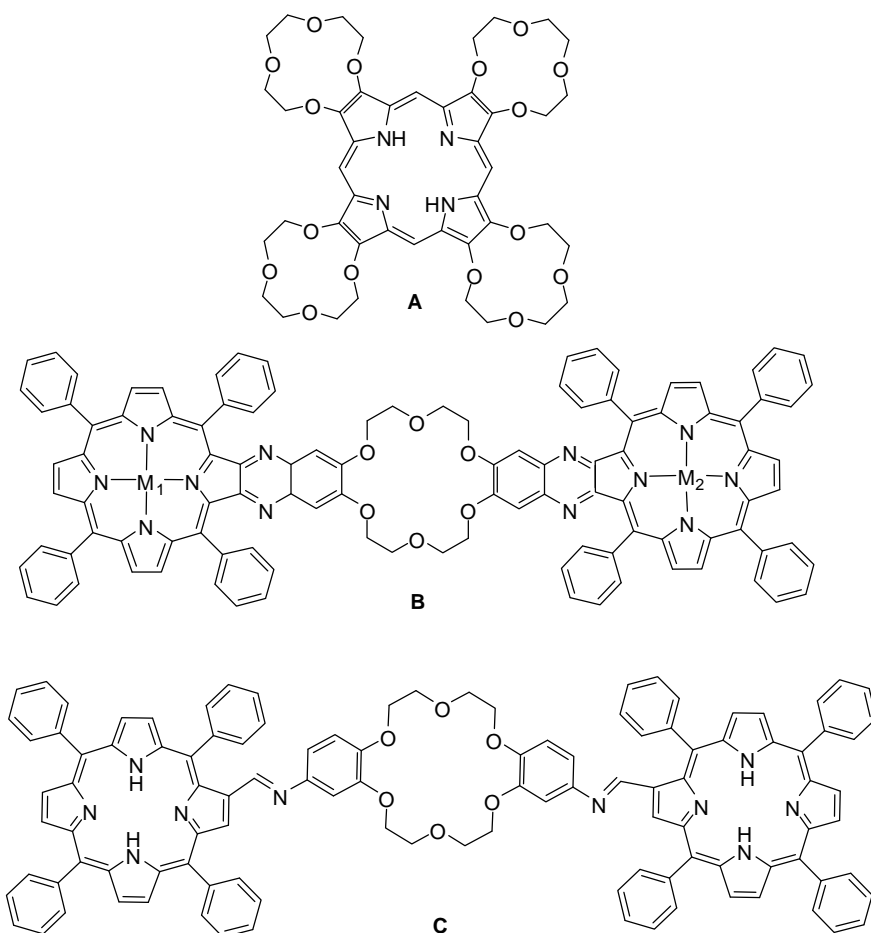
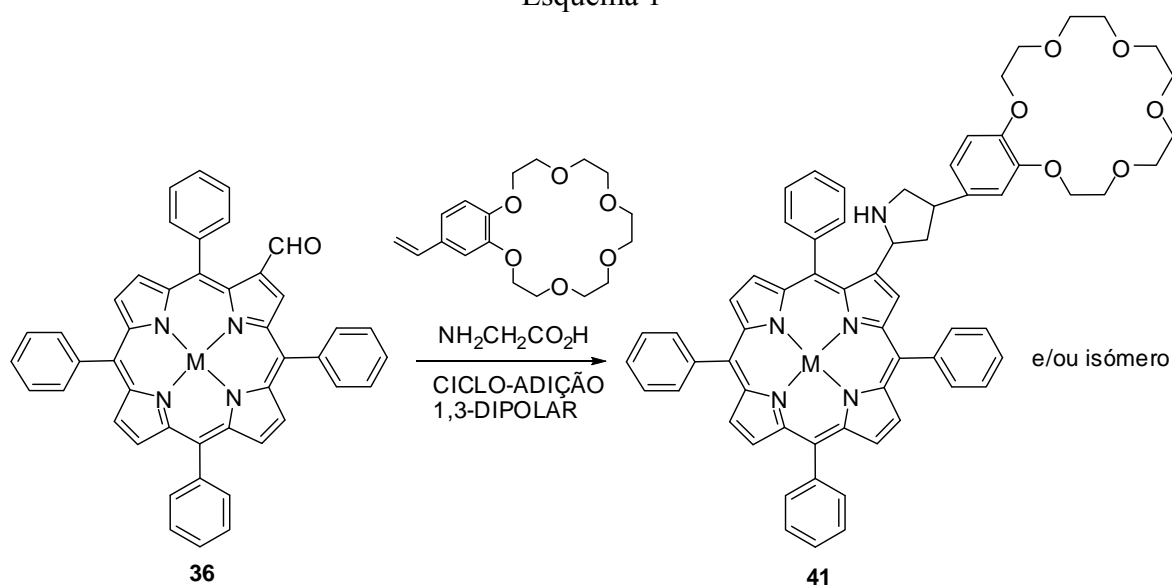
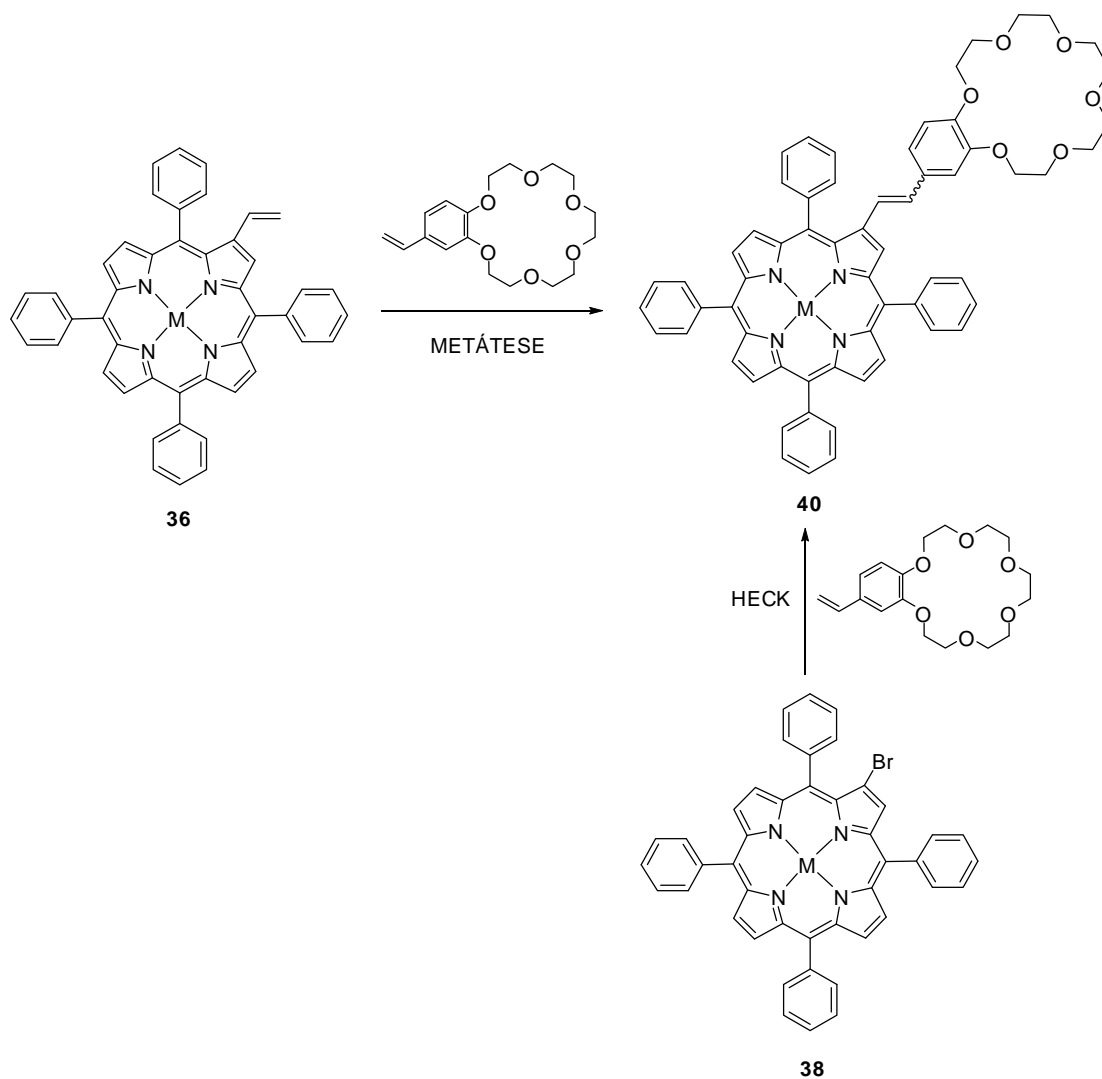


Figura 4- Exemplos de porfirinas funcionalizadas com éteres coroa nas posições  $\beta$ -pirrólicas.

O objectivo inicial do trabalho descrito neste capítulo foi o de preparar novas porfirina funcionalizadas nas posições  $\beta$ -pirrólicas com moléculas de éter coroa. Para cumprir este objectivo, foram delineadas três rotas sintéticas diferentes (Esquema 1 e Esquema 2), que permitiram o seu acoplamento apenas a uma das posições pirrólicas. As estratégias sintéticas envolveram metodologias de formação de ligações C-C (reações de Metátese e Heck) e ainda a reacção de ciclo-adição 1,3-dipolar. Todas elas apresentam como ponto comum o facto de ser usado o éter 4'-vinilbenzeno-18-coroa-6 como material de partida. Em seguida será apresentada a síntese das porfirinas precursoras seguida dos resultados obtidos nos estudos de acoplamento.



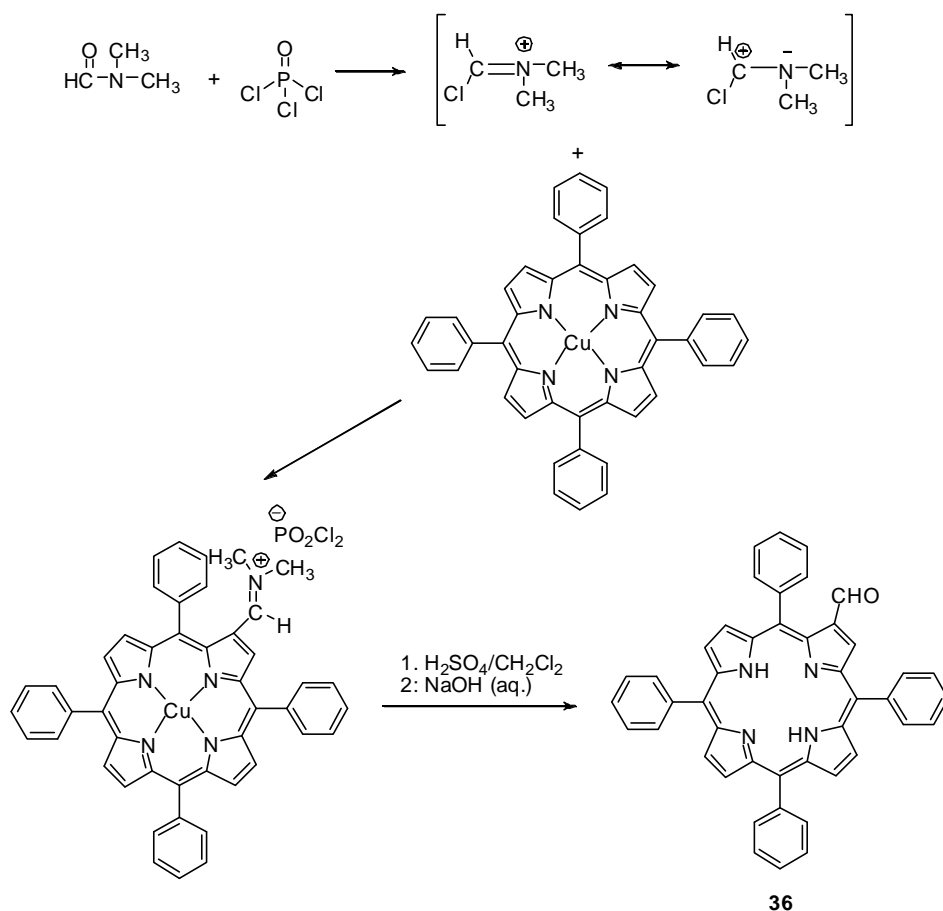
### 3.3. SÍNTESE DE PORFIRINAS PRECURSORAS

Para efectuar os acoplamentos previstos, foi necessário proceder, em primeiro lugar, à preparação das porfirinas precursoras: a 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **36**, a 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **37** e a 2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **38**. Apesar destes compostos terem sido preparados de acordo com métodos descritos na literatura, a sua aplicação como materiais de partida em todas as transformações descritas neste capítulo justifica uma pequena referência aos procedimentos usados na sua preparação.

#### 3.3.1. Síntese de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, **36**

A introdução de um grupo formilo no núcleo porfirínico é efectuada de acordo com os métodos clássicos de formilação de compostos aromáticos segundo uma reacção de formilação de Vielsmeier-Haack. O procedimento usado para a síntese da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **36** foi previamente descrito por Bonfati<sup>23</sup> e colaboradores e encontra-se representado, em linhas gerais, no Esquema 3.

Sob o ponto de vista experimental, a escolha do ião Cu(II) como ião metálico para complexação do macrociclo porfirínico é justificada pela sua conhecida capacidade de activação das posições  $\beta$ -pirrólicas para as reacções de substituição electrofílica e pela estabilidade destes complexos nas condições experimentais de formilação. Contudo, este metal é paramagnético e impossibilita por isso a caracterização estrutural recorrendo a técnicas usuais de RMN, pelo que deve ser removido.

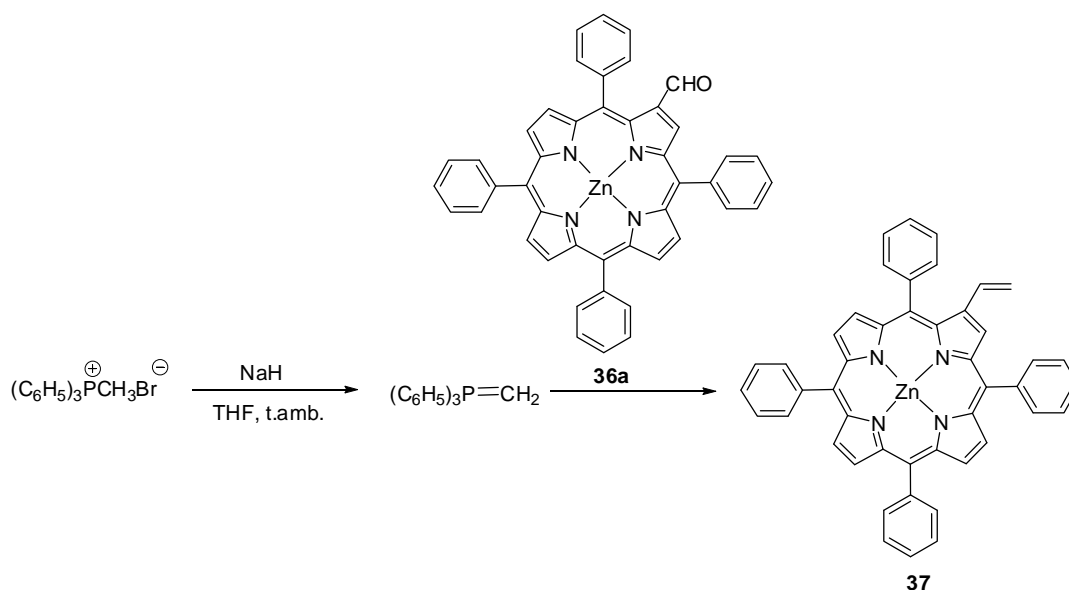


Esquema 3

As reacções de descomplexação de macrociclos porfirínicos ocorrem facilmente em meio ácido e são, normalmente, reacções quantitativas. Neste procedimento, a reacção de descomplexação poderia ocorrer ou a partir do sal de imínio ou depois reacção de hidrólise, a partir do complexo de cobre da 2-formil-TPP **36**. Contudo, esta porfírina quando sujeita a condições acídicas sofre uma reacção de ciclização intramolecular entre o grupo formilo e a posição *orto* do grupo fenilo que lhe é adjacente<sup>24</sup> pelo que, de forma a otimizar os rendimentos da síntese, a descomplexação do macrociclo porfirínico deve ocorrer antes da formação do grupo formilo. O complexo de zinco (II) da porfírina **36** foi obtido a partir dos procedimentos usuais de complexação de porfirinas (ver parte experimental)

### 3.3.2. Síntese da 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 37

Uma vez introduzido o grupo formilo na 5,10,15,20-*meso*-tetrafenilporfirina, estavam reunidas as condições para a formação da 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **37** através de uma reacção de Wittig, segundo uma metodologia descrita pela primeira vez por Callot (Esquema 4).<sup>25</sup>



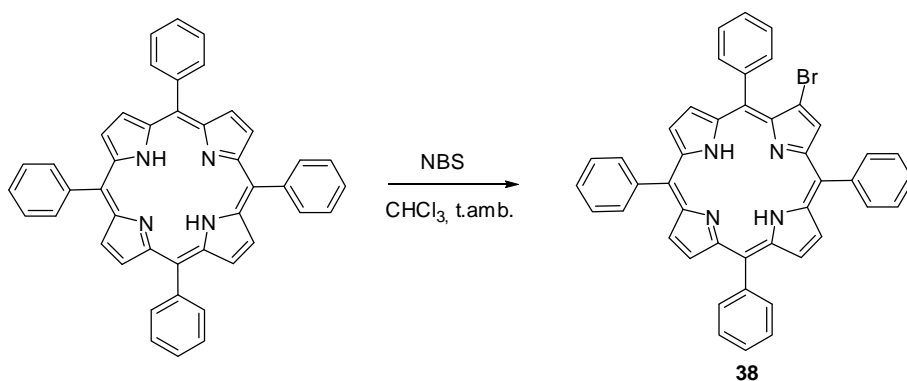
Esquema 4

### 3.3.3. Síntese de 2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 38

As porfirinas funcionalizadas com átomos de bromo nas posições  $\beta$ -pirrólicas podem ser preparadas de forma directa, a partir da condensação de bromo-pirrol com aldeídos ou a partir da bromação das posições  $\beta$ -pirrólicas de macrociclos porfirínicos. A instabilidade do pirrol funcionalizado surge como uma das principais dificuldades de aplicação do método directo, pelo que a bromação da TPP previamente preparada foi a metodologia escolhida para a síntese da porfirina **36**.

Considerando que o macrociclo porfirínico disponibiliza oito posições  $\beta$ -pirrólicas, todas elas disponíveis para a reacção de bromação, a bromação de apenas uma ou de várias destas posições requer o uso de condições experimentais diferentes.

A escolha do agente halogenante surge descrito na literatura como determinante para a mono ou polibromação. Enquanto que o  $\text{Br}_2$  é normalmente o escolhido para a substituição total dos átomos de hidrogénio  $\beta$ -pirrólicos,<sup>26</sup> o uso de *N*-bromosuccinimida (NBS) permite a preparação de *meso*-tetra-arilporfirinas contendo um a oito átomos de bromo nas posições  $\beta$ -pirrólicas,<sup>27-31</sup> pelo que foi o escolhido para a síntese de **38** (Esquema 5).

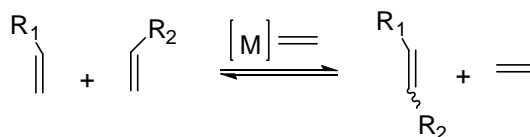


Esquema 5

O complexo de zinco (II) da porfirina **38** foi obtido a partir dos procedimentos usuais de complexação de porfirinas (ver parte experimental).

### 3.4. ESTUDOS DE ACOPLAMENTO DE 2-VINIL-5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA VIA REACÇÕES DE METÁTESE COM O ÉTER 4'-VINILBENZENO-18-COROA-6

A reacção de metátese é hoje em dia reconhecida como um método eficiente para a formação de ligações C-C. Esta reacção é definida como uma reacção entre dois alcenos (ou alcinos) que ocorre na presença de um catalisador, e cujo produto resulta da troca dos átomos de carbono que formam a dupla ligação (Esquema 6). Esta reacção tem sido bastante usada em reacções de ciclização (metátese de fecho do anel), reacções intermoleculares (reacções de metátese cruzada) ou ainda na formação de dienos não conjugados a partir de olefinas cíclicas (abertura do anel por metátese). No Esquema 6 está representada a equação de uma reacção de metátese entre dois alcenos distintos.

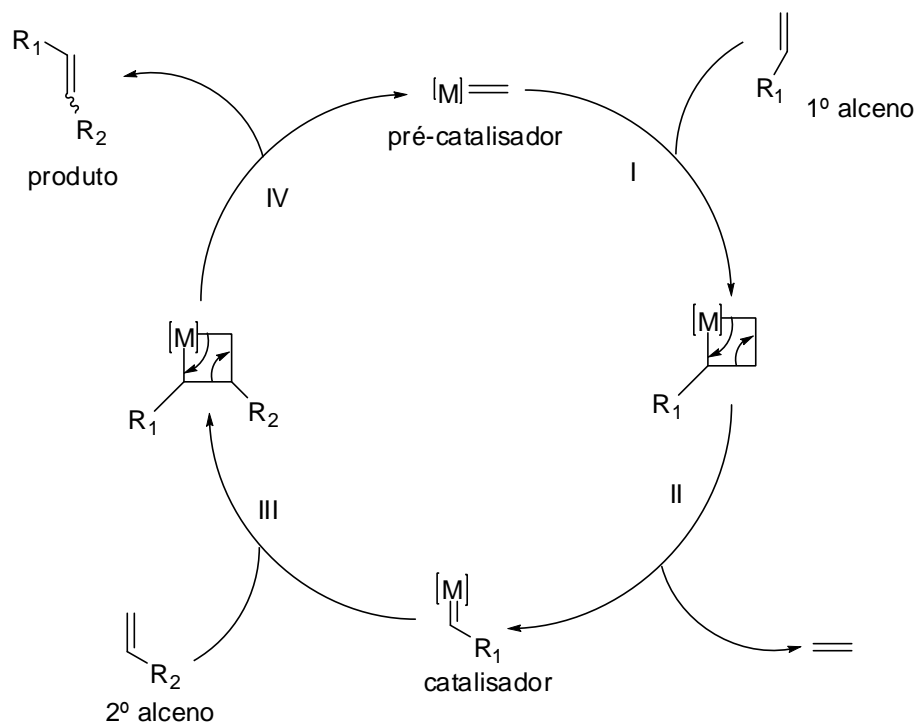


Esquema 6

Apesar das várias propostas mecanísticas que se seguiram à descoberta desta reacção, o mecanismo de Chauvin, representado no Esquema 7 é a proposta actualmente aceite. Segundo este mecanismo, o passo chave de todo o processo é a formação de um intermediário metal-carbeno, que propaga a reacção.

Esta reacção é conhecida desde 1940 e é há já muito usada nas indústrias da petroquímica e dos polímeros. Contudo a sua aplicabilidade em síntese orgânica foi, durante algumas décadas, limitada pela incompatibilidade dos primeiros catalisadores desenvolvidos à presença de determinados grupos funcionais ou à instabilidade destes catalisadores em determinadas condições experimentais. As potencialidades desta reacção foi reconhecida desde muito cedo, o que motivou o desenvolvimento progressivo de catalisadores cada vez mais activos e mais estáveis. Torna-se pertinente referir que a designação de catalisador da reacção de metátase, encontra-se envolta em controvérsia. Alguns autores defendem que uma vez que estes complexos não são recuperados intactos, a sua designação como iniciadores será a mais correcta.<sup>34</sup> No entanto, o termo catalizador será o usado nesta dissertação, uma vez que é também o usado em artigos da especialidade sendo, na generalidade, aceite pela comunidade científica.





Esquema 7

Schrock foi o primeiro a descrever a preparação de catalisadores altamente eficientes na metátese de uma grande diversidade de alkenos, e particularmente úteis na preparação de sistemas com grande impedimento estérico.<sup>32,33</sup> Estes catalisadores, baseados em complexos de tungsténio e de molibdénio, são no entanto bastante sensíveis à presença de oxigénio e de certos grupos polares ou próticos no alceno.<sup>32,33,34</sup> Poucos anos mais tarde, o grupo de investigação de Grubbs descreve a preparação de novos catalisadores, baseados desta vez em complexos de ruténio. Estes, apesar de menos eficientes do que os catalisadores de Schrock, apresentam como grande vantagem uma maior tolerância face a diversos grupos funcionais assim como uma estabilidade acrescida na presença de oxigénio e de água.<sup>34,35-37</sup> A comercialização de alguns destes catalisadores (Figura 5) foi manifestamente importante para reavivar o interesse de diversos grupos de investigação neste tipo de reacções. A química dos macrociclos tetrapirrólicos não foi excepção. De facto, diversos macrociclos têm sido preparados usando os catalisadores de Grubbs de 1ª e de 2ª gerações.<sup>38</sup> Alguns destes exemplos são referidos de seguida.

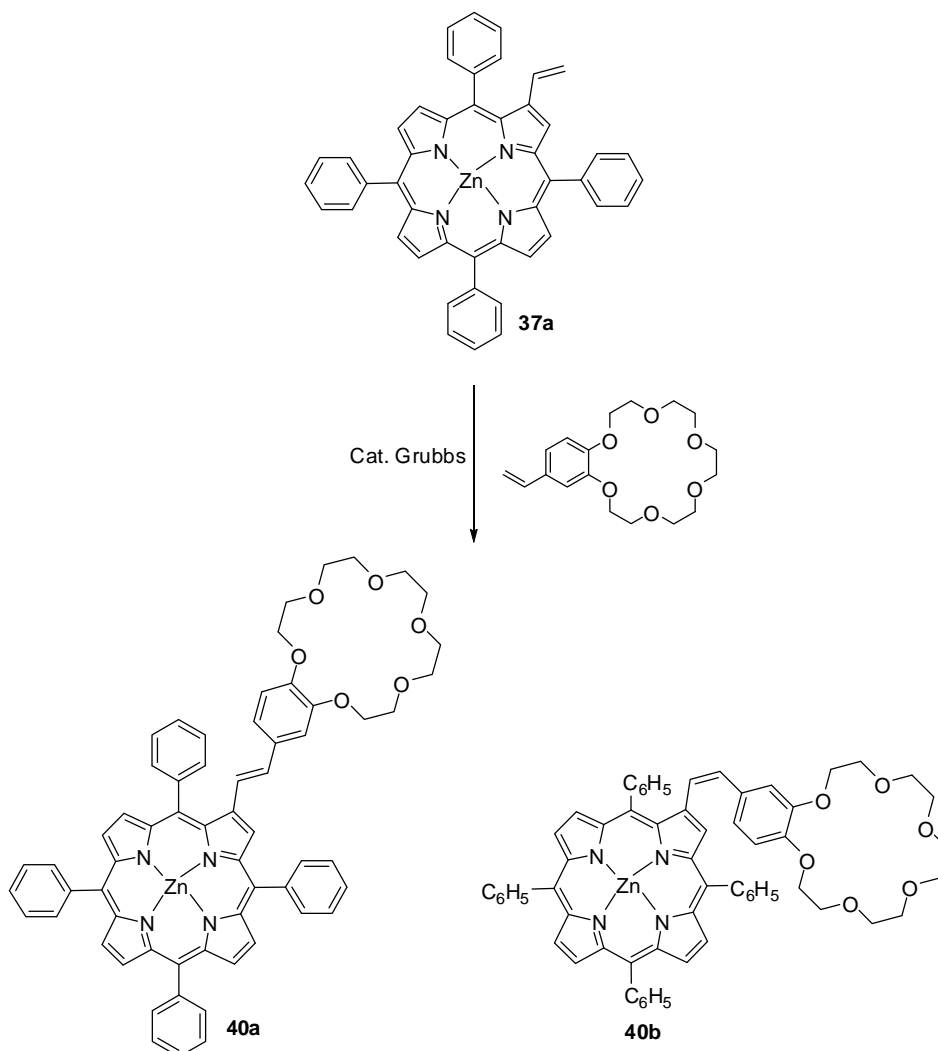
Dolphin e colaboradores<sup>39</sup> estudaram a reactividade de 3-vinilporfirinas e de 3-vinilclorinas em reacções de metátese com diferentes olefinas, com o objectivo de preparar compostos com potencial aplicação em PDT. Os autores observaram que, apesar da reacção ser estereoselectiva para o isómero *E* quando se usam ambos os macrociclos, as clorinas são mais reactivas do que as porfirinas. Os autores descrevem ainda que esta diferença de reactividade deixa de ser significativa quando são usados os respectivos complexos de Zn(II).

A reação de metátese tem também sido escolhida como metodologias sintética para a funcionalização de porfirinas nas posições *meso*. Segundo esta abordagem foram preparados de forma eficiente dímeros, trímeros e oligômeros de porfirinas, ligados nas posições *meso*, através de ligações covalentes.<sup>40-42</sup> Estes sistemas, lineares ou cíclicos, têm sido estudados na química supramolecular,<sup>41</sup> como sistemas biomiméticos do complexo antena.<sup>42</sup>

Recentemente, Cavaleiro e colaboradores<sup>43</sup> descreveram a reacção entre complexos de zinco(II) da 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e do éster metílico da protoporfirina IX com açúcares contendo grupos alílicos, na presença do catalizador de Grubbs de 2ª geração. Esta metodologia demonstrou ser bastante eficiente para a preparação de novas glicoporfirinas (são descritos rendimentos entre 74% e 98%) e também bastante selectiva para o isómero *E*. A porfirina não complexada 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina não é reactiva neste tipo de reacções.

- 141 -

quantidades catalíticas (Esquema 8). Estas reacções requerem alguns cuidados experimentais adicionais como o uso de um balão de duas tubuladuras equipado com um septo, atmosfera de árgon e secagem e desgaseificação do solvente utilizado (ver secção experimental).



Esquema 8

Após cerca de oito horas a refluxo, a TLC de controlo da reacção mostra apenas a presença dos reagentes de partida, pelo que a mistura reaccional foi deixada nas mesmas condições experimentais durante dezanove horas adicionais. Findo este período, a TLC da mistura reaccional mostra a presença, além da mancha correspondente ao reagente de partida, de uma nova mancha mais polar e de cor verde. Após desligar a reacção, a mistura reaccional foi aplicada numa coluna de sílica usando como eluente uma mistura de

diclorometano com 5% de metanol. Esta fracção verde mais polar foi ainda posteriormente purificada por cromatografia de camada fina preparativa, usando uma mistura de diclorometano com 2% de metanol. Esta separação foi bastante difícil, uma vez que os produtos da reacção e o éter coroa **39** de partida, apresentam  $R_f$  muito semelhantes.

A caracterização estrutural dos produtos da reacção foi efectuada por RMN de  $^1\text{H}$  e por espectrometria de massa em MALDI. Em ambos os casos, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos em clorofórmio deuterado apresentam-se pouco resolvidos em toda a gama de desvios químicos considerados e a sua análise tornou-se bastante complexa: a presença de uma mistura de isómeros (geométricos ou atropoisómeros) ou ainda de uma pequena quantidade de éter coroa são factores que podem estar na origem da complexidade do espectro adquirido. Contudo, é possível distinguir na zona de desvios químicos entre 3 e 4 ppm e ainda entre 6 e 7 ppm, uma série de sinais em forma de multipletos que surgem na zona de desvios químicos típicos do éter coroa. Prevendo a ocorrência de um possível acoplamento entre estas duas unidades estruturais, procedeu-se à análise dos espectros de massa obtidos em MALDI que se mostrou um pouco mais elucidativa acerca da estrutura dos dois produtos da reacção. Os espectros de massa em MALDI obtidos (Figura 6) são em tudo semelhantes entre si e apresentam como pico base o ião a  $m/z$  951, que corresponde ao ião  $[\text{M}+\text{H}]^+$  da forma livre do(s) composto(s) pretendido **40**. Dado que os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e os espectros de UV-vis são típicos de complexos de porfirinas, sugere-se que a descomplexação seja uma consequência da técnica de espectrometria de massa. De facto, a matriz usada apresenta características ácidas que podem ser suficientes para remover o zinco. Ainda há a referir a presença de dois iões que surgem com uma abundância de cerca de 20% a valores de  $m/z$  973 e 861. O primeiro ( $m/z$  973) corresponde ao complexo 1:1 do ião molecular com o ião  $\text{Na}^+$ , provavelmente devido à presença de contaminações deste ião no material de vidro usado. Complexos do tipo 1:1 entre o  $\text{Na}^+$  e o benzo-18-coroa-6 foram já anteriormente detectados por espectrometria de massa, usando como método de ionização o “electrospray”, em soluções de metanol e sem que tenha sido efectuada a adição deste ião metálico.<sup>44</sup> Já o segundo ião referido ( $m/z$  861) corresponde a uma fragmentação do núcleo éter coroa e corresponde à perda, relativamente ao ião molecular, do fragmento neutro  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

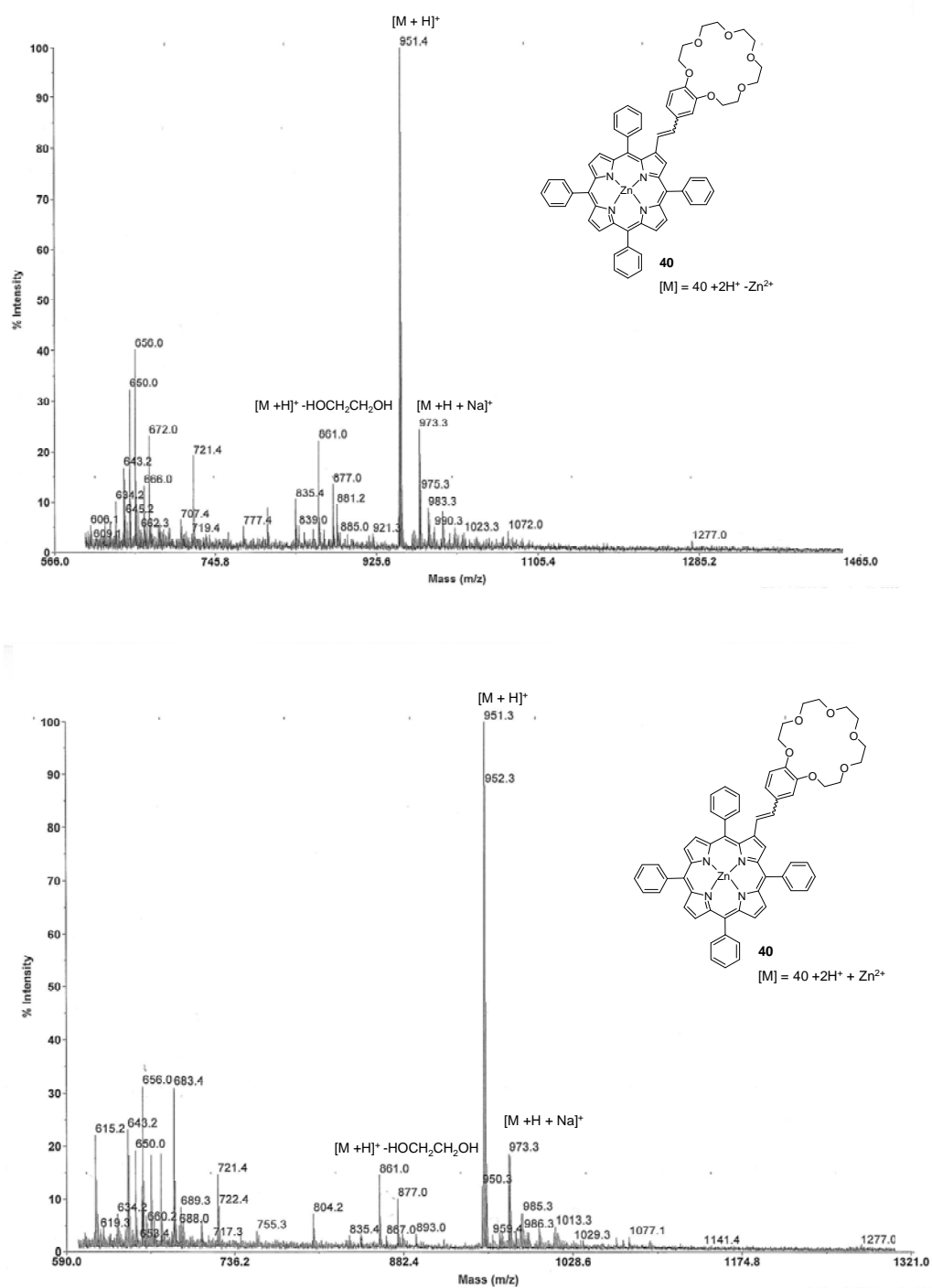


Figura 6- Espectros de massa em MALDI das fracções verdes obtidas (A) Fracção menos polar. (B) Fracção mais polar.

A informação obtida nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de massa, permitiu concluir que é possível acoplar compostos do tipo éter 18-coroa-6 a *meso*-tetra-arilporfirinas na posição  $\beta$ -pirrólica *via* reacções de metátese. Contudo, os rendimentos obtidos são bastante baixos, apesar da porfírina de partida que não reagiu ser completamente recuperada.

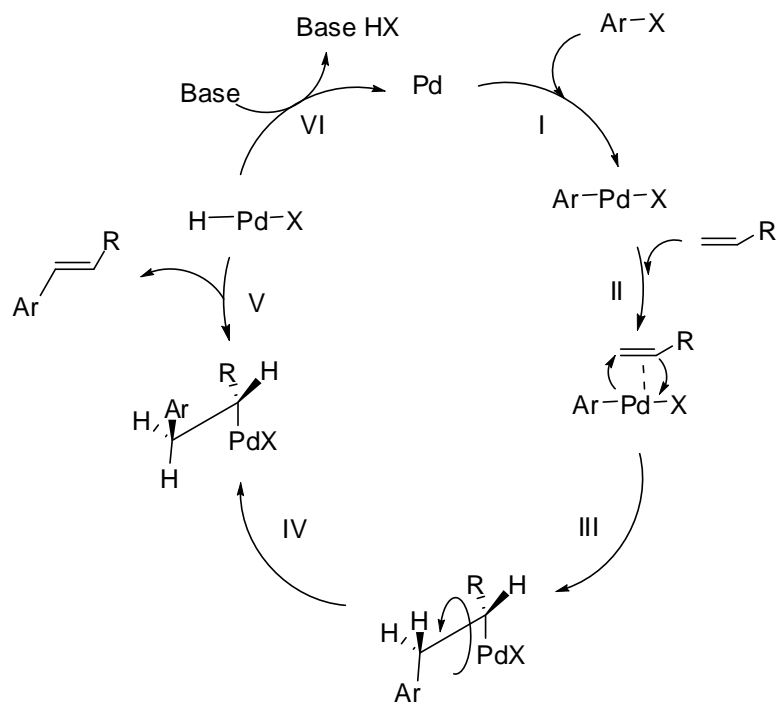
Foram feitas algumas tentativas de optimização deste procedimento experimental. Assim, numa segunda abordagem, realizou-se a reacção num tubo de Schlenk, tendo-se adicionado 2,2 equivalentes do éter coroa e o catalisador de Grubbs de segunda geração a uma solução de porfírina **37a** dissolvida em THF seco. A mistura reaccional foi deixada a refluxar sob vazio e durante 48 horas. Findo este período, a TLC da reacção mostra ainda uma grande quantidade de material de partida que não reagiu e a formação dos compostos **40** em quantidades comparáveis às anteriores. Neste caso, o aumento do número de equivalentes de éter coroa, o aumento da temperatura, e a substituição do solvente e do balão de duas tubuladuras por um tubo de Schlenk, não se traduziram em alterações significativas no rendimento dos compostos obtidos. Também aqui, não se observa qualquer degradação dos produtos da reacção ou dos reagentes de partida, pelo que a porfírina de partida que não reagiu foi também recuperada na sua totalidade.

### 3.5. ESTUDOS DE ACOPLAMENTO DO COMPLEXO DE ZINCO(II) DA 2-BROMO-5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA VIA REACÇÕES DE HECK COM O ÉTER 4'-VINILBENZENO-18-COROA-6

Uma vez que a reacção de metátese realizada anteriormente originou uma mistura de isómeros de difícil purificação e com baixos rendimentos, tentou-se novamente sintetizar uma porfírina acoplada ao éter 4'-vinilbenzeno-18-coroa-6 através de uma ligação C-C, usando desta vez como abordagem sintéticas a reacção de Heck.

A reacção de Heck, é conhecida desde inícios dos anos 70 e constitui, em conjunto com outras reacções também catalisadas por paládio, uma das metodologias mais usadas para a formação de ligações C-C.

De uma forma generalista, a reacção de Heck ocorre entre haletos arílicos ou vinílicos com alcenos na presença de um catalisador de paládio e de uma base, segundo o mecanismo representado no Esquema 9. Normalmente, o catalisador de paládio é gerado *in situ*, a partir de acetato de paládio e de fosfinas ( $\text{PPh}_3$ , ou  $\text{P}(o\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$ ).



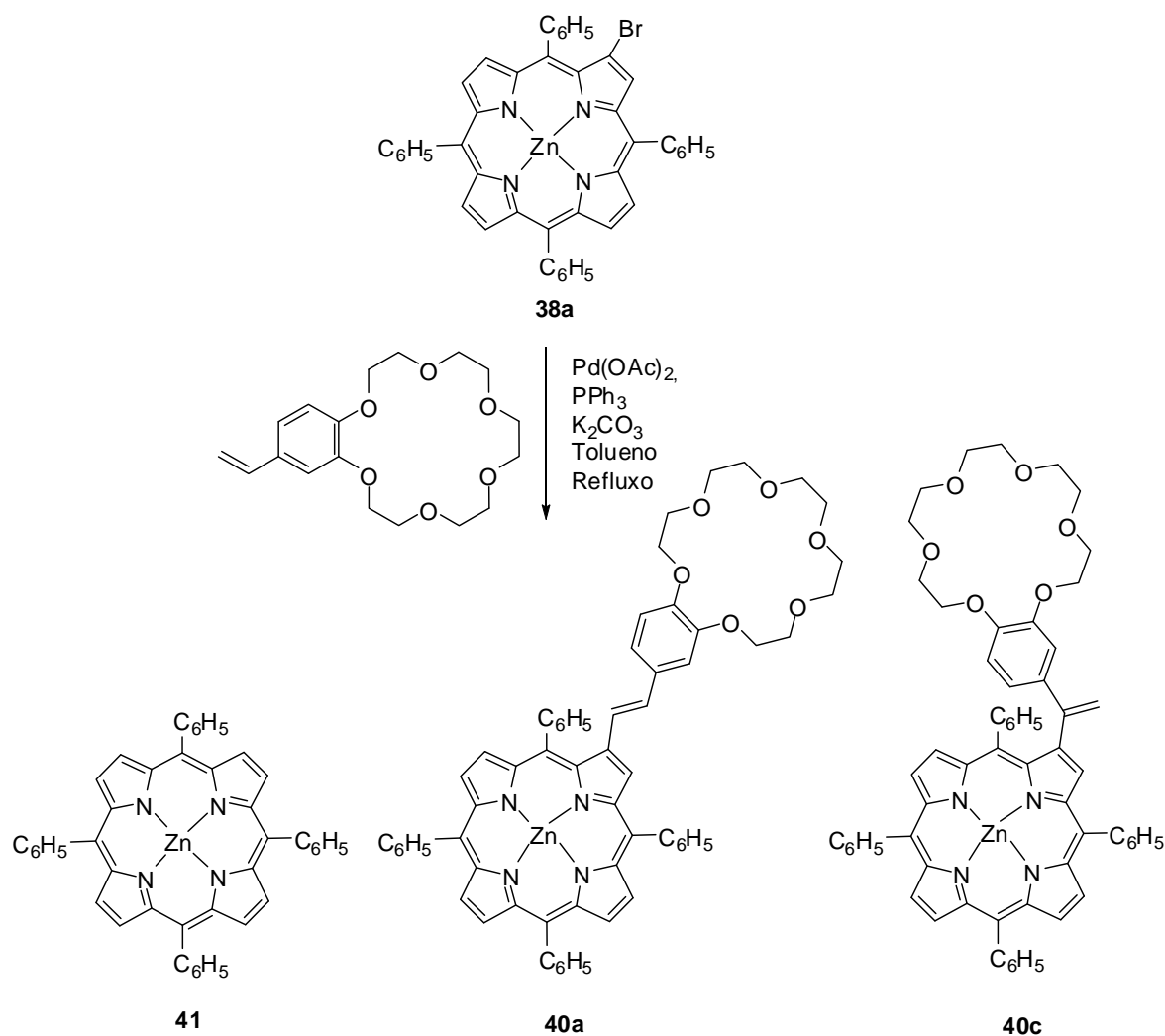
Esquema 9

Em primeiro lugar, ocorre a adição do haleto de arilo (ou vinilo) ao catalisador de Pd(0), com alteração do seu estado de oxidação para Pd(II). Este passo (Esquema 9-processo I) é designado por adição oxidativa e precede a formação de um complexo  $\pi$  com o alceno. Segue-se o processo de troca de metal onde ocorre a adição regioespecífica e sinestérea do paládio ao átomo de carbono mais rico em electrões e a adição do grupo arilo (ou vinilo) ao outro carbono da dupla ligação (Esquema 9-processo III). Segundo a literatura, a regio-selectividade da reacção depende essencialmente de factores de ordem electrónica pelo que a presença de grupos dadores de electrões no alceno pode dificultar ou impedir a ocorrência de reacção. O último passo do ciclo catalítico é designado por eliminação redutiva, uma vez que é neste processo que ocorre a redução do estado de oxidação do Pd(II), regenerando a espécie Pd(0) que pode assim dar continuidade ao ciclo catalítico (Esquema 9-processos V e VI). Neste passo é eliminado o átomo de hidrogénio em posição *sin* relativamente ao paládio, sendo por vezes necessário que ocorra rotação em torno da ligação simples. Deste processo resulta a formação de um composto insaturado com configuração *trans*.

A utilização desta metodologia na química das porfirinas tem ganho relevância ao longo dos últimos anos, como uma metodologia de funcionalização das posições *meso* e  $\beta$ -pirrólicas. Relativamente à funcionalização de posições  $\beta$ -pirrólicas, alguns exemplos envolvem a adição de compostos de carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>45</sup> ou ainda a síntese de dímeros de porfirinas através de ligações C-C.<sup>46</sup>

Este estudo foi então iniciado por adição de um equivalente de éter coroa **39** a uma solução do complexo de zinco da porfirina **38** em THF seco, num tubo de Schlenk, seguida da adição de acetato de paládio e de carbonato de potássio (Esquema 10). Submeteu-se a reacção sob vácuo a refluxo e após 5 horas observou-se, por TLC, o desaparecimento da mancha característica da porfirina de partida **38** e a formação de duas novas manchas: uma de cor rosa, menos polar e maioritária, e outra de cor verde, mais polar. A reacção foi terminada e após remoção do solvente a pressão reduzida, a mistura reaccional foi neutralizada por adição de uma solução saturada de ácido cítrico. Após os procedimentos usuais de extracção e de secagem através de sulfato de sódio anidro, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna. A fracção menos polar foi eluída usando clorofórmio e nela foi identificado o complexo de zinco(II) da TPP. O aumento da polaridade do eluente para uma mistura de clorofórmio com 2% de metanol, permitiu a eluição da fracção verde mais polar.





Esquema 10

A caracterização estrutural dos produtos da reacção foi efectuada por RMN de  $^1\text{H}$  e por espectrometria de massa em MALDI.

Também neste caso, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mancha verde mais polar é um espectro complexo e de difícil interpretação, devido à sua baixa resolução. No entanto, de forma análoga ao observado quando se realizaram as reacções de metátese o espectro de massa em MALDI é um pouco mais elucidativo: destaca-se novamente o ião a  $m/z$  951, que se sugere, neste caso, poder ser atribuído à forma livre de qualquer um dos isómeros **40a** ou **40c**, ou a uma mistura destes.

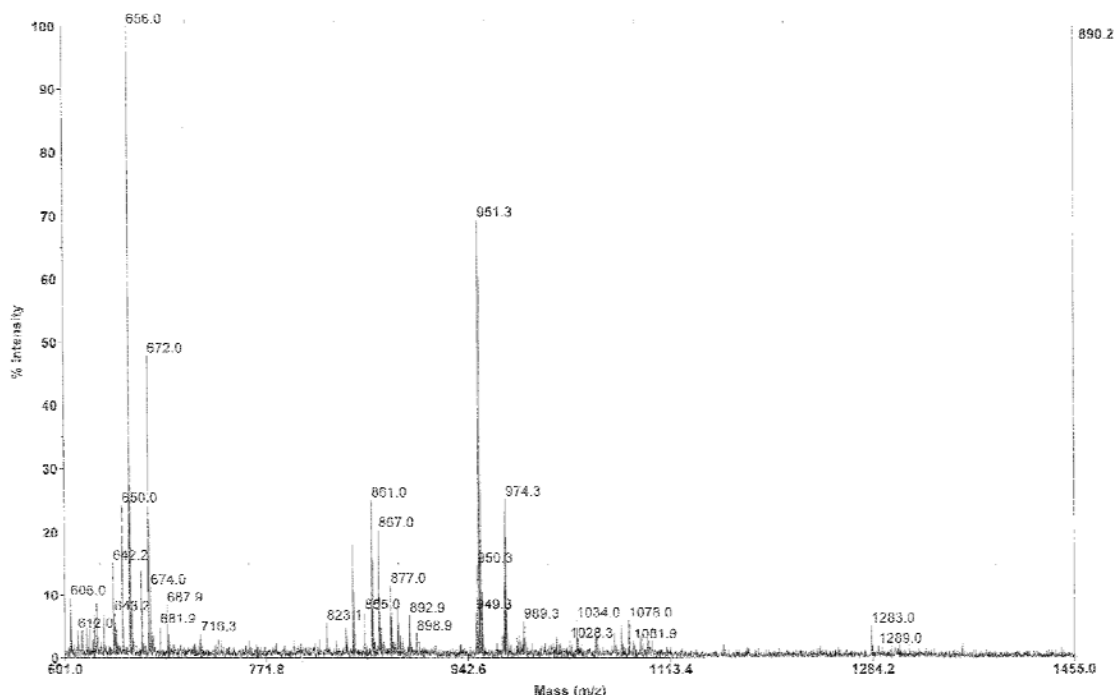


Figura 7- Espectro de massa em MALDI da fracção verde obtida.

### 3.6. ESTUDOS DE ACOPLAMENTO DE 2-FORMIL-5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA VIA REACÇÕES DE CICLO-ADIÇÃO 1,3-DIPOLAR COM O ÉTER 4'-VINILBENZENO-18-COROA-6.

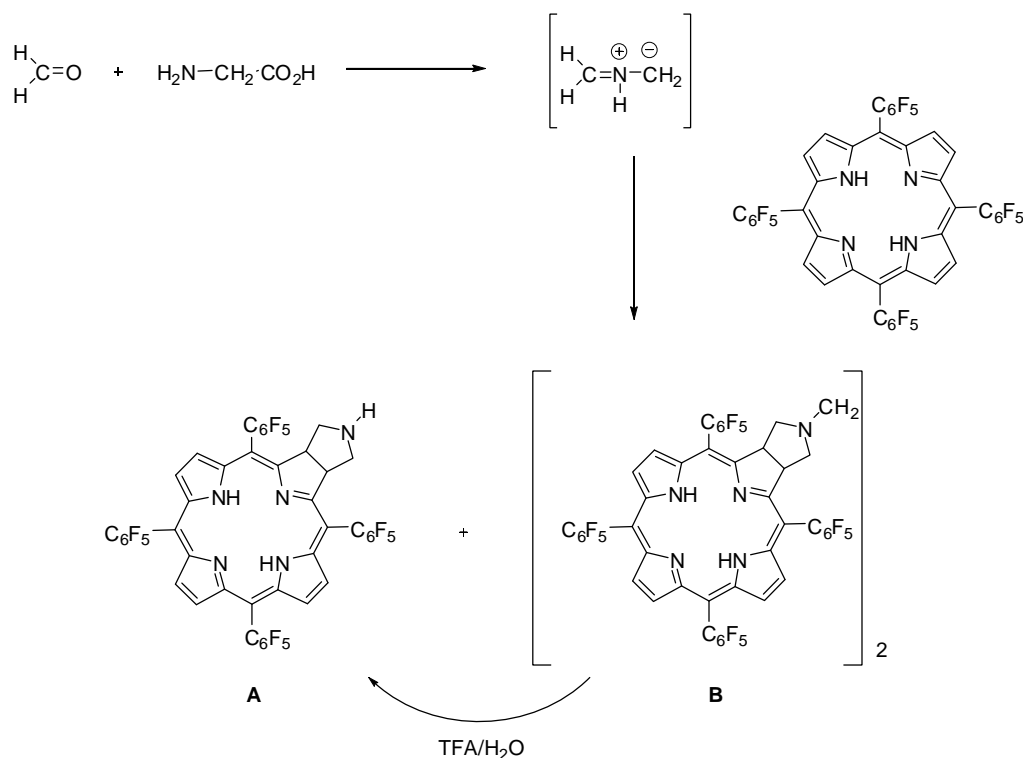
As reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar são, tal como as reacções de Diels-Alder e Hetero-Diels-Alder descritas no capítulo anterior, reacções de ciclo-adição do tipo [4+2], cuja componente  $4\pi$  é agora designada de 1,3-dipolo e a componente  $2\pi$  é o dipolarófilo.

Existem vários compostos que podem ser usados como 1,3-dipolos tais como nitronas, iletos de azometino, iminas de nitrilo, óxidos de carbonilo, óxidos de nitrilo, diazoalcanos e azidas.<sup>47</sup> Neste trabalho, foram escolhidos como espécies 1,3-dipolares os iletos de azometino que, dada a sua conhecida instabilidade, foram preparados *in situ* a partir da condensação de um composto de carbonilo com um  $\alpha$ -aminoácido.

Nos últimos anos, vários grupos de investigação têm-se dedicado ao estudo da reactividade de macrociclos tetrapirrólicos em reacções de ciclo-adição. Deste trabalho, tem resultado uma importante contribuição de métodos atractivos para a preparação de

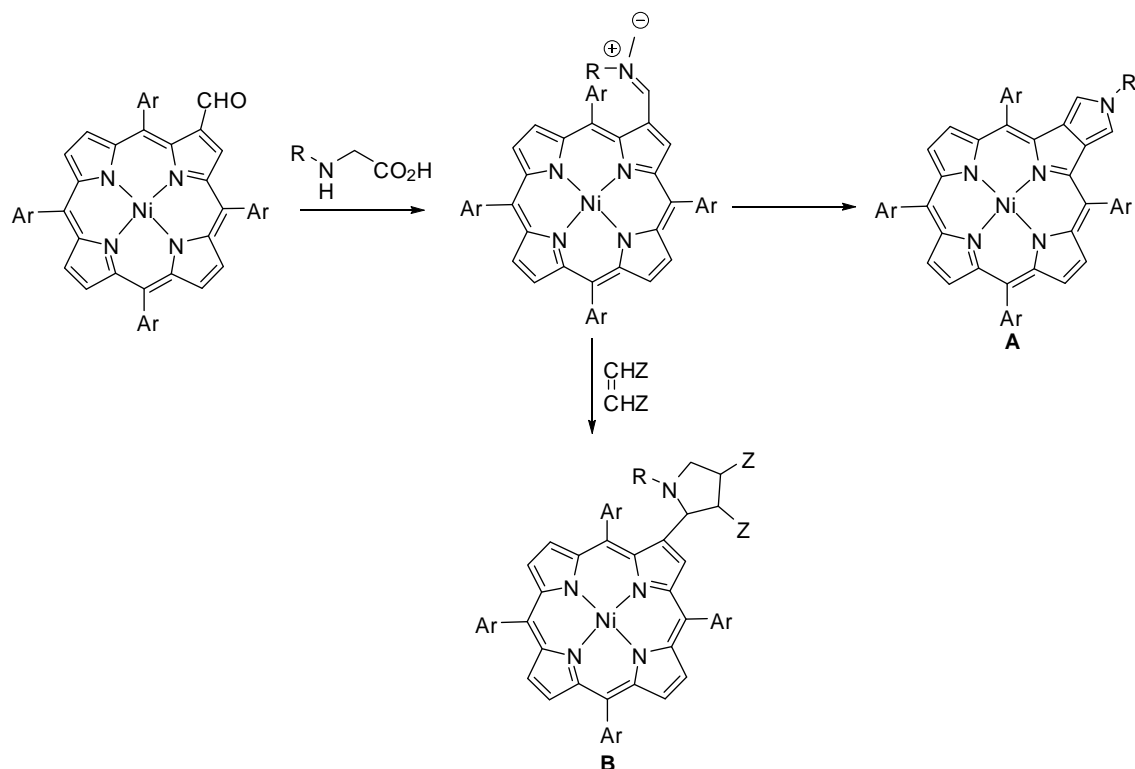
porfirinas, clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas. Nestas reacções, o macrociclo porfirínico pode participar como dipolarófilo ou como 1,3- dipolo. No primeiro caso estão descritas reacções com uma grande variedade de 1,3-dipolos como por exemplo nitronas, diazoalcanos, iletos de carbonilo ou óxidos de nitrilo.<sup>38</sup> Alguns estudos recentes referem também a participação de corróis e de ftalocianinas neste tipo de reacções.<sup>38</sup>

Não pretendendo com esta introdução fazer uma revisão exaustiva ao tema, salientam-se os resultados obtidos em dois trabalhos, que foram relevantes no desenvolvimento do trabalho que aqui é apresentado, e onde é descrita a preparação de clorinas e de pirroloporfirinas, a partir deste tipo de reacções. Num dos primeiros trabalhos desenvolvidos por Cavaleiro e colaboradores,<sup>48</sup> é estudado o comportamento de porfirinas como dipolarófilos em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar com iletos de azometino. Os iletos de azometino são gerados *in situ* por reacção de paraformaldeído com diferentes aminoácidos. Quando se usa o aminoácido glicina como precursor do ileto de azometino, a reacção origina dois produtos: uma clorina (Esquema 11-A) e um composto dimérico (Esquema 11-B), menos abundante, e que após hidrólise em meio ácido origina a clorina pretendida. Os autores referem ainda a formação de bis-aductos do tipo isobacterioclorina em quantidades vestigiais.



Esquema 11

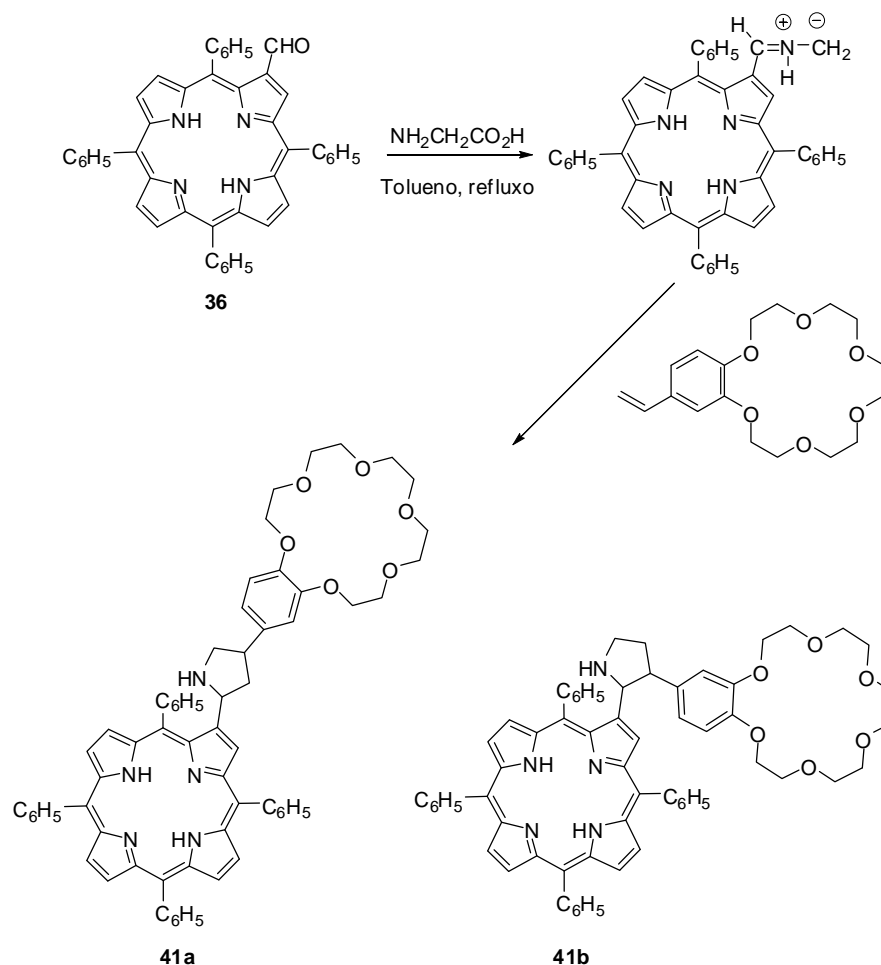
Ainda dentro da mesma linha de investigação mas segundo uma abordagem um pouco diferente, os autores encontraram uma nova rota sintética para a preparação da pirroloporfirinas (Esquema 12).<sup>49</sup> Por reacção do complexo de níquel da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e aminoácidos *N*-substituídos (*N*-metilglicina e *N*-benzilglicina) em tolueno a refluxo e na presença de  $K_2CO_3$ , os autores geraram a espécie intermediária dipolar, desta vez porfirínica, tirando mais uma vez partido da facilidade em gerar iletos de azometino *in situ*, a partir da condensação de aldeídos com  $\alpha$ -aminoácidos. Na ausência de um dipolarófilo, este intermediário reage segundo uma reacção de 1,5-electrociclização promovendo a formação da pirroloporfirina **A** (Esquema 12) pretendida. Ainda neste trabalho, os autores tentaram a formação da pirroloporfirina com o grupo NH livre, por duas vias diferentes: usando directamente o aminoácido glicina, com este grupo livre, ou ainda por hidrogenólise do derivado **A** (Esquema 12), quando  $R = CH_2Ph$ . Em nenhum dos casos foi obtido o produto desejado.



Esquema 12

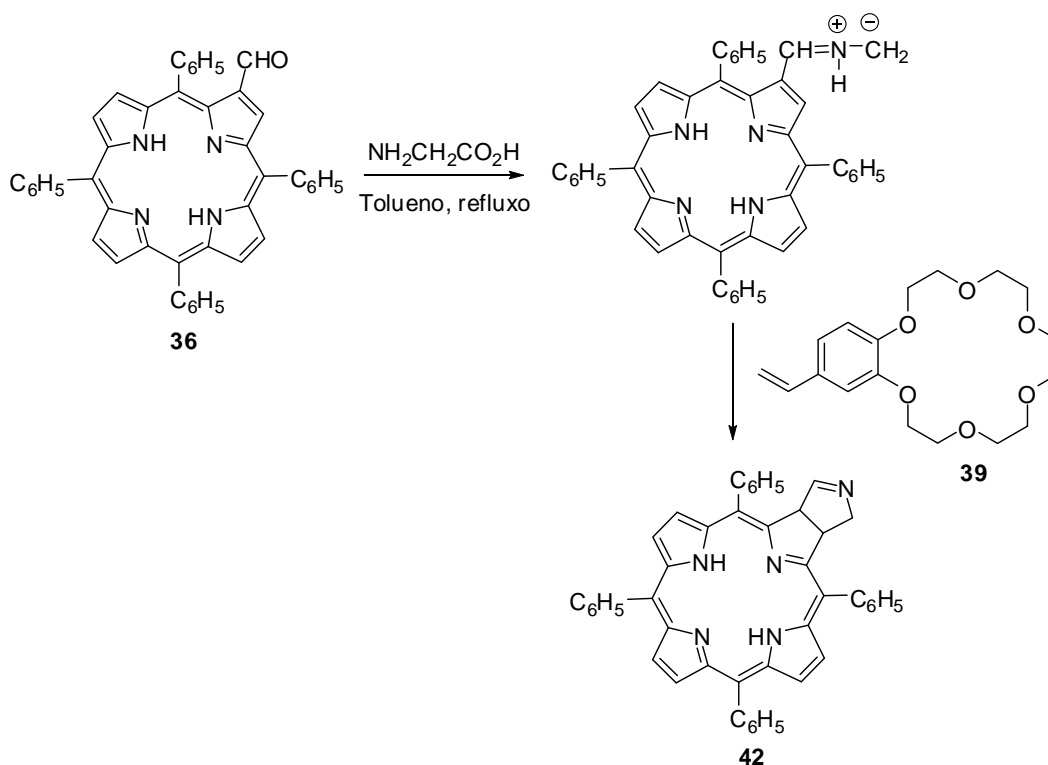
Por outro lado, e na presença de um dipolarófilo reactivo como por exemplo o C60, a N-fenilmaleimida, o fumarato de dimetilo ou o acetilenodicarboxilato de dimetilo, ocorre a formação do respectivo ciclo-aducto do tipo **B** (Esquema 12).

Com base nos trabalhos descritos anteriormente, a estratégia delineada para o acoplamento da porfirina **36**, TPP(CHO), com o éter 4'-vinilbenzeno-18-coroa-6 consistiu em gerar um dipolo porfirínico, por condensação da porfirina **36** que contém um grupo formilo na posição  $\beta$ -pirrólica com o aminoácido glicina, seguindo-se a adição do dipolarófilo, o 4'-vinilbenzeno-18-coroa-6 (Esquema 13). Esperava-se que a espécie dipolar gerada *in situ* reagisse com o dipolarófilo, favorecendo a conversão da porfirina de partida numa mistura de dois regioisómeros **41a** e **41b** (Esquema 13). Assim, a uma solução de porfirina **36** em tolueno, foram adicionados um equivalente de éter 4'-vinilbenzeno-18-coroa-6 e oito equivalentes de glicina. A reacção prosseguiu a refluxo e sob atmosfera de azoto, e ao fim de quatro horas observa-se o início da formação de um novo composto de cor rosa, tendo-se efectuado mais duas adições de um equivalente de éter coroa e de oito equivalentes de aminoácido glicina, espaçadas de intervalos de quatro horas. Após doze horas a refluxo e uma vez que a reacção não apresenta evolução mesmo com adições sucessivas dos reagentes não porfirínicos, o aquecimento foi desligado, apesar de ainda existir porfirina de partida **36** no meio reaccional. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi purificada por cromatografia em coluna, usando clorofórmio como eluente.



Esquema 13

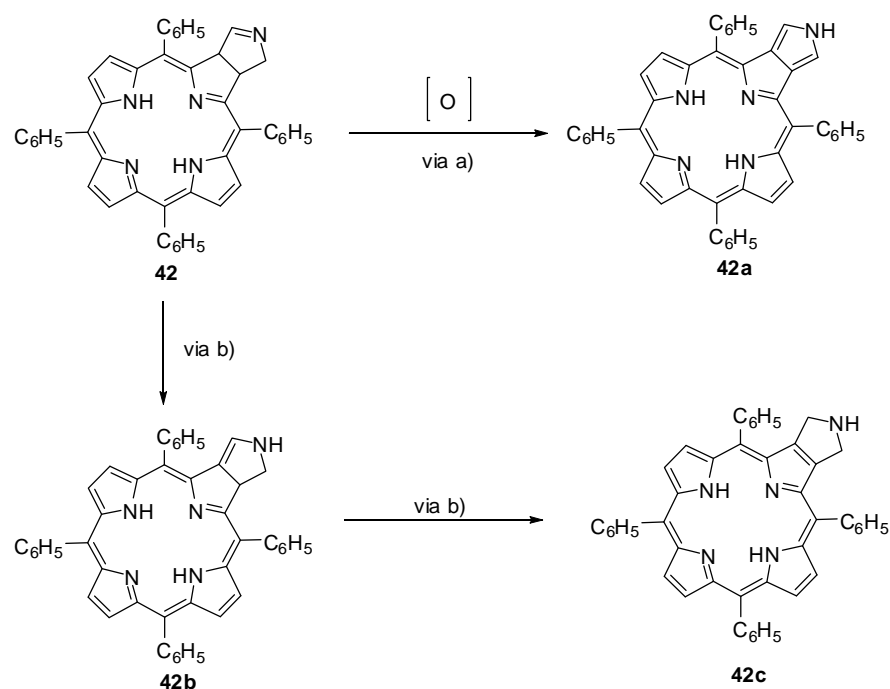
Curiosamente, além de não se ter formado nenhum dos regioisómeros esperado, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto maioritário isolado não continha nenhum dos sinais característicos do éter coroa. Desta forma, o produto da reacção não poderá resultar do acoplamento destas duas unidades estruturais. A análise cuidada deste espectro permitiu ainda a elucidação estrutural deste novo derivado, identificando-o como um produto resultante de uma reacção de 1,5-electrociclicização (ver secção caracterização estrutural).



Esquema 14

É conhecida a existência de um processo competitivo entre a reacção 1,3-dipolar e a reacção de 1,5-electrociclização aquando na presença de dipolarófilos relativamente pouco reactivos. Mais ainda, é aceite que apenas se formam produtos resultantes da reacção de 1,5-electrociclização na presença de dipolarófilos muito pouco reactivos.

Tendo como base este trabalho previamente desenvolvido, a clorina **42** é uma molécula bastante interessante sob o ponto de vista de síntese: se por um lado a sua oxidação poderá favorecer directamente a formação de uma nova pirroloporfirimina **42a** não complexada e com o grupo NH livre, muito atractiva para posterior funcionalização, (Esquema 15-via a), por outro, a sua isomerização poderá resultar num novo método para a preparação de porfirinas, fundidas com um anel de pirrolidina, do tipo da porfirimina **42c** (Esquema 15- via b).



Esquema 15

Face a estes resultados foram também incluídos neste capítulo alguns estudos de avaliação das potencialidades de reactividade de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com diferentes aminoácidos (Figura 8).

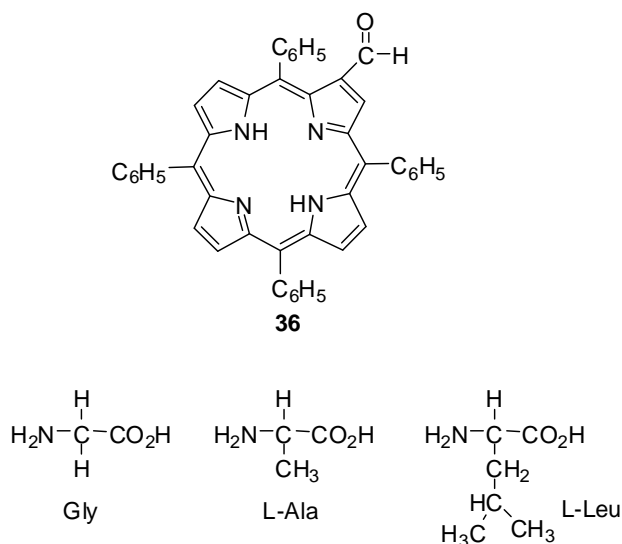


Figura 8- Estruturas da porfirina e aminoácidos usados em estudos de reactividade.

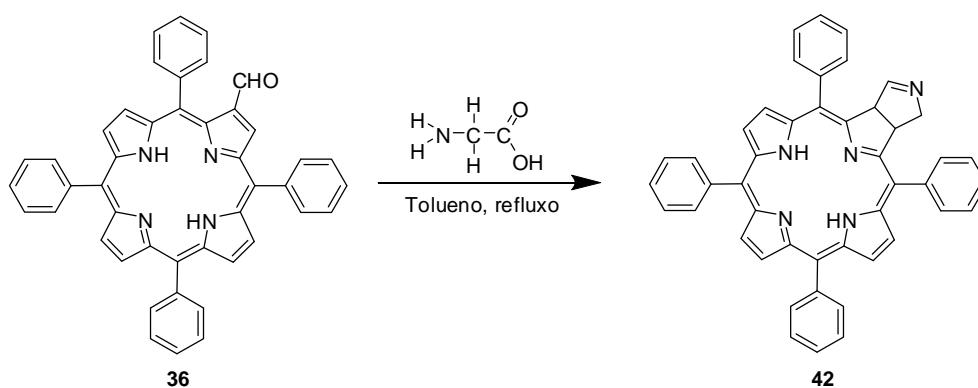


### 3.7. ESTUDOS DE REACTIVIDADE DE 2-FORMIL-5,10,15,20-TETRAFENILPORFIRINA COM DIFERENTES AMINOÁCIDOS

#### 3.7.1. Reacção com a glicina

Os estudos de reactividade da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com diferentes aminoácidos foram iniciados com a repetição da reacção anterior com o aminoácido glicina mas agora na ausência de éter coroa.

A uma solução de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina em tolueno foram adicionados oito equivalentes de glicina. A reacção foi mantida sob atmosfera de azoto, agitação constante e a refluxo durante quatro horas. Após este período, observa-se por TLC a formação de um novo composto de cor rosa. Com o intuito de forçar a reacção no sentido da formação deste novo derivado, foram efectuadas mais duas adições de igual quantidade de aminoácido em intervalos de quatro horas. Após este período, e de forma similar à reacção na presença de éter coroa, a TLC de controlo mostrou a formação do mesmo produto de cor rosa. Também de forma análoga à reacção na presença de éter coroa, a reacção estava a evoluir muito lentamente, pelo que o aquecimento foi mantido durante toda a noite. Após este período, ainda se efectuaram três adições de glicina adicionais, igualmente espaçadas de intervalos de quatro horas, mas o TLC de controlo não mostrava evolução, pelo que se desligou o aquecimento. A mistura reaccional foi posteriormente lavada, extraída em diclorometano e seca através de sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente a pressão reduzida, os componentes da mistura reaccional foram separados por cromatografia em coluna.



Esquema 16

Após caracterização estrutural por espectroscopia de UV-vis, RMN e espectrometria de massa (ver secção caracterização estrutural), o composto maioritário foi identificado como sendo a clorina **42**. Este derivado foi obtido com um rendimento de 38 %.

Com o objectivo de aumentar o rendimento do produto obtido, decidiu-se proceder à secagem cuidadosa de todos os solventes e reagentes intervenientes: o tolueno foi seco em fio de sódio e a porfírina base e o aminoácido foram deixados numa bomba de vácuo a 50° C durante doze horas. Foi então realizada uma nova reacção, mantendo iguais as restantes condições experimentais. Após quatro horas verificámos que não tinha ocorrido reacção. Efectuámos ainda mais três adições de igual quantidade de aminoácido em intervalos de quatro horas, de acordo com o procedimento anterior, mas mesmo após 24 horas de reacção verificou-se que a 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfírina **36** permanecia intacta. Estes resultados sugerem que a presença de água no meio reaccional pode ser essencial para a ocorrência de reacção.

Nesta fase do estudo, optou-se por alterar o solvente para sulfóxido de dimetilo. A escolha deste solvente deve-se à sua elevada higroscopicidade e conhecido poder oxidante: se por um lado, já foi demonstrado a necessidade da presença de água no meio reaccional, este solvente poderia também contribuir para a oxidação da clorina **42** à pirroloporfírina **42a**.

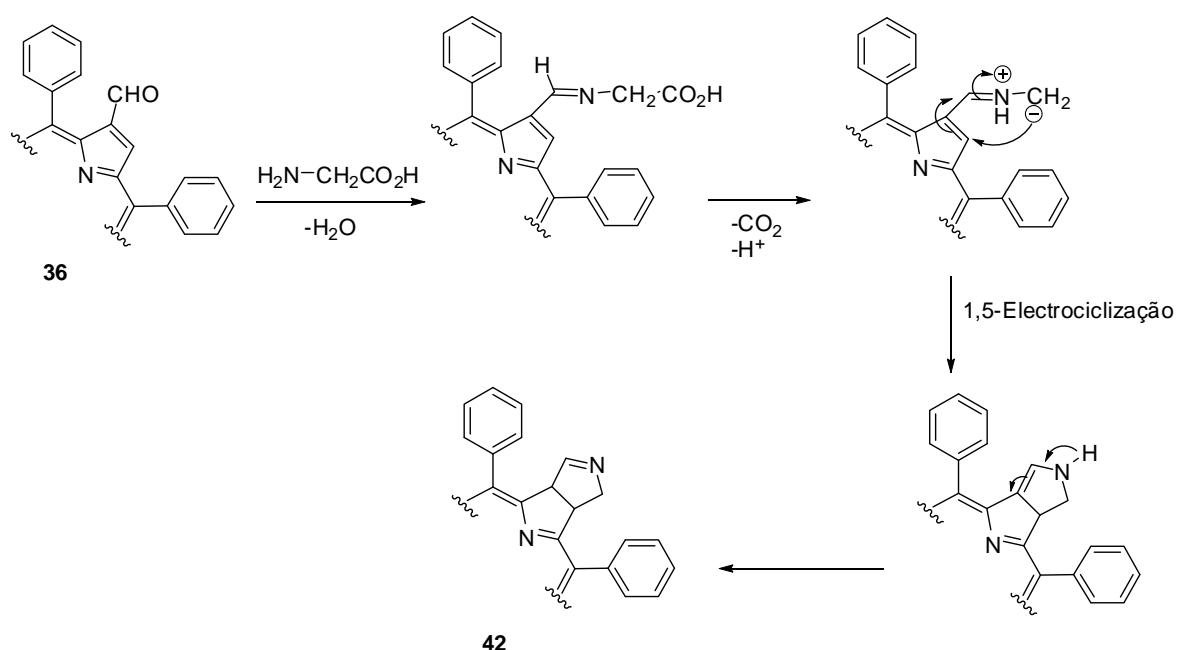
Nesta segunda abordagem sintética, adicionaram-se oito equivalentes de glicina a uma solução de 2-formil-5,10,15,20-*meso*-tetraarilporfírina **36** em sulfóxido de dimetilo, mantendo-se a reacção a uma temperatura de 80 °C durante 2 horas.\* Ao fim deste período, verificou-se por TLC a formação da clorina **42** pretendida. Apesar de ainda existir porfírina de partida no meio reaccional, observa-se o início da formação de vários produtos de maior polaridade do que a clorina **42** na base do TLC, pelo que se optou por terminar a reacção. A reacção foi terminada por sucessivas lavagens com água destilada, extracção da mistura em diclorometano e purificação por cromatografia em coluna. Apesar de não ter sido isolado qualquer produto da oxidação/isomerização da clorina **42**, reforçando novamente a sua estabilidade, este produto foi obtido com um rendimento bastante semelhante à reacção em tolueno (41%).

\* seleccionou-se esta temperatura porque se verificou a formação de uma grande quantidade de compostos secundários quando a reacção decorre em DMSO e a 100°C.

No entanto, segundo esta metodologia, foram reduzidos drasticamente o tempo de reacção, a quantidade de solvente e a quantidade de aminoácido adicionadas, sem deterimento do rendimento da reacção, pelo que, neste ponto e com este aminoácido em particular, o uso de DMSO como solvente parece dar origem à melhor das metodologias testadas.

### 3.7.1.2. Considerações mecanísticas

A proposta mecanística para a formação deste derivado tem como base os princípios de reacções de 1,5-electrociclização: a formação do ileto de azometino porfirínico, *in situ*, é o passo chave deste tipo de reacções. Este processo é desencadeado pela reacção do terminal amino do aminoácido com o grupo formilo da porfina que, após desidratação, origina a imina correspondente. A descarboxilação desta imina conduz à formação do ileto de azometino porfirínico seguindo-se então a reacção de 1,5-electrociclização (Esquema 17).

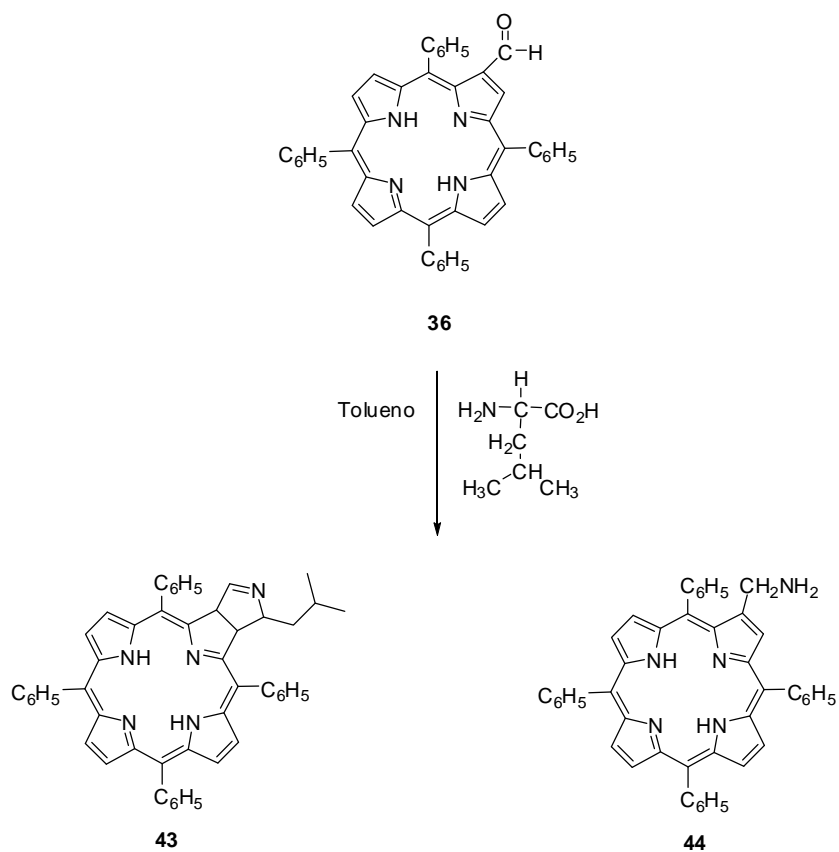


Esquema 17

Face a estes resultados, optou-se por testar ainda outros dois outros aminoácidos com a função NH livre, a L-leucina e a L-alanina.

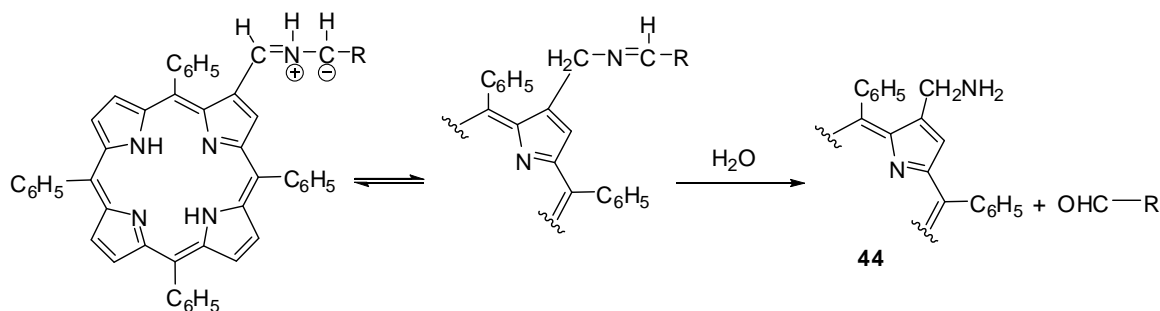
### 3.7.2. *Reacção com a L-leucina*

O estudo da reactividade de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **36** na presença de L-leucina teve também lugar, numa primeira fase, em tolueno e segundo o procedimento experimental descrito anteriormente. Neste caso, efectuaram-se duas adições de 5 equivalentes de aminoácido sucessivas, em intervalos de quatro horas e deixou-se a mistura reaccional a refluxo durante a noite. Após 16 horas, efectuaram-se ainda mais três adições de 5 equivalentes cada, igualmente em intervalos de quatro horas, permanecendo a reacção a refluxo durante ainda 24 horas. O TLC de controlo da mistura reaccional revelou que esta reacção deu origem a uma série de produtos, sendo dois maioritários. Após arrefecimento da mistura reaccional à temperatura ambiente, esta foi terminada segundo os procedimentos usuais de lavagem, extracção em diclorometano e secagem através de sulfato de sódio anidro. A mistura reaccional, foi purificada por TLC preparativa e usando diclorometano como eluente. Além da porfirina de partida que não reagiu (43%) e que é a fracção mais abundante e a que primeiro elui, foram ainda isoladas duas fracções de cor rosa: uma menos polar e identificada como sendo constituída pelo derivado esperado **43** e outra mais polar, identificada como contendo o derivado **44** (ver caracterização estrutural). Ao contrário do esperado, o composto **43** é o produto minoritário da reacção com um rendimento de 1,7%, sendo o composto **44** o produto maioritário, isolado com um rendimento de 20,6%.



Esquema 18

Os resultados obtidos sugerem também que, nas condições experimentais testadas, a presença da cadeia lateral no aminoácido não favorece o processo de 1,5-electrociclização do dipolo, ocorrendo preferencialmente a hidrólise da forma imínica (Esquema 19). Desta forma, promoveu-se a formação de um grupo metilamino a partir de um grupo formilo na posição  $\beta$ -pirrólica.

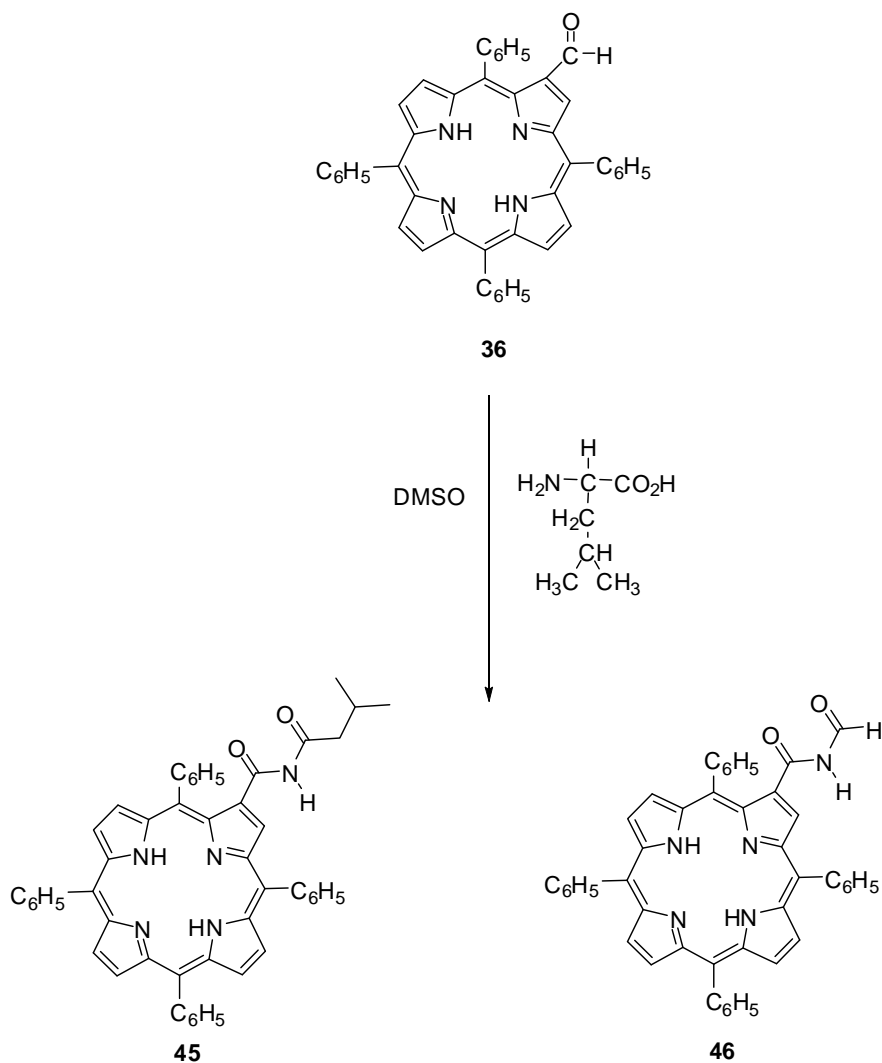


Esquema 19

No estudo realizado usando DMSO como solvente, os resultados obtidos são significativamente diferentes.

Assim, e de forma semelhante ao procedimento experimental usado para o aminoácido glicina, a uma solução de 2-formil-5,10,15,20-*meso*-tetra-arilporfirina em sulfóxido de dimetilo foram adicionados 7 equivalentes de L-leucina. Na presença deste aminoácido, a TLC de controlo da reacção é bastante diferente, observando-se a formação de dois compostos de cor rosa em quantidades semelhantes. Assim, neste caso optou-se por prolongar o tempo da reacção por vinte e duas horas adicionais. Após este período, e apesar de ainda existir porfirina de partida no meio reaccional, a reacção foi terminada de forma análoga à descrita para o caso anterior e os dois produtos principais da reacção, assim como a porfirina de partida que não reagiu (13%), foram isolados por TLC preparativa. Inesperadamente, nenhum dos produtos isolados corresponde à clorina prevista estruturalmente relacionada com a clorina **42**, nem a nenhum dos produtos resultantes da sua oxidação ou isomerização. A primeira evidência de que os dois produtos formados não são clorinas, surge pela análise do seu espectro de UV-vis, onde se realça a inexistência da banda de absorção a 650 nm, típica destes derivados. A análise do seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (ver caracterização estrutural) mostra também claramente que os produtos da reacção são porfirinas substituídas apenas na posição 2. Só a informação obtida pela análise detalhada dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC em conjunto com a informação obtida pelo espectro de massa em MALDI, permitiu a identificação inequívoca das estruturas dos compostos **45** e **46**, que foram obtidos com rendimentos de 15% e de 17% respectivamente (Esquema 20). Ambos os derivados são imidas ligadas à posição 2 de uma *meso*-tetra-arilporfirina por um dos grupos carbonilo e

ligadas pelo outro grupo carbonilo à cadeia lateral do aminoácido (derivado **45**) ou a um átomo de hidrogénio (derivado **46**).



Esquema 20

A formação dos derivados **45** e **46** foi inesperada, mas poderá ser justificada pela oxidação da imina intermediária (formada pela reacção da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com a L-leucina), mediada pelo oxigénio molecular ou pelo próprio solvente.

De forma a esclarecer qual o oxidante activo, foram efectuados alguns estudos adicionais. Numa primeira fase, a reacção entre a 2-formil-*meso*-tetra-arylporfirina e a L-

leucina foi repetida, garantindo a ausência de oxigénio no meio reaccional; apesar da reacção decorrer sob atmosfera de nitrogénio, este gás pode eventualmente apresentar vestígios de oxigénio, e funcionar como o seu veículo de entrada no sistema. Para remoção desta possível contaminação, o nitrogénio industrial foi passado por uma solução de Feizer previamente à sua utilização. Durante o procedimento experimental foi usado um balão em forma de pera com uma tubuladura e munido de uma válvula. Após adicionarmos os reagentes, a mistura reaccional foi purgada directamente com nitrogénio passado pela solução de Feizer e mantida sob atmosfera de nitrogénio nas mesmas condições durante todo o processo. Ainda assim, a formação dos derivados **45** e **46** ocorreu com rendimentos comparáveis. Repetiu-se a reacção, mas desta vez substituindo a atmosfera de nitrogénio por árgon e também nestas condições se verificou a formação dos derivados **45** e **46** em rendimentos similares. Face a estes resultados, parece evidente que o oxigénio não está envolvido na formação destes compostos.

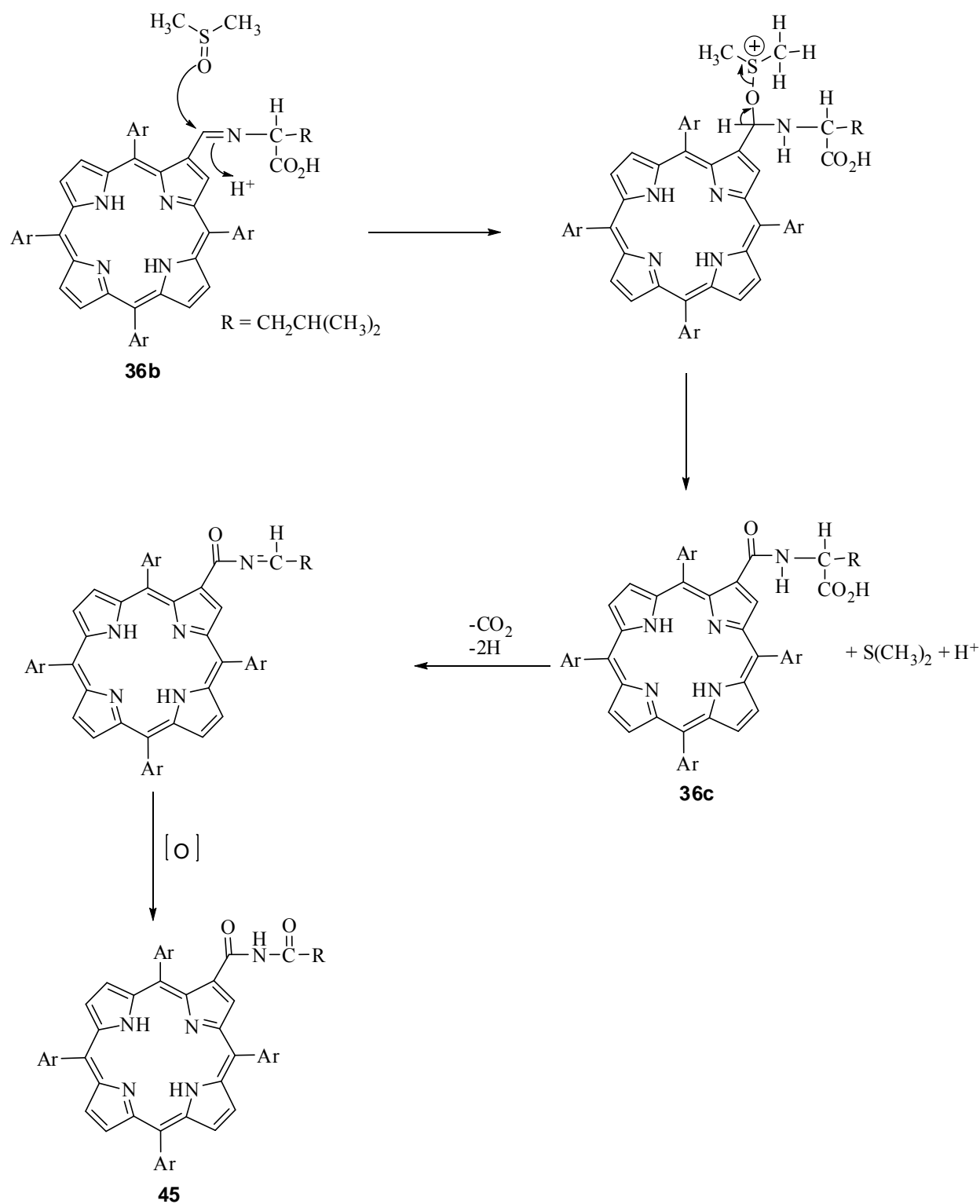
Neste ponto, foi então crucial estudar o papel do solvente. Repetiu-se a mesma reacção, substituindo o sulfóxido de dimetilo por tolueno, mas desta vez previamente seco, e mantendo constantes todas as outras condições experimentais. Ao fim de sete horas, o controlo da reacção por tlc não levanta dúvidas, apenas apresentando a porfirina de partida inalterada.

Face a estes resultados, fica claro que o sulfóxido de dimetilo além de solvente, participa directamente na reacção de oxidação.

#### *3.7.2.2. Considerações mecanísticas*

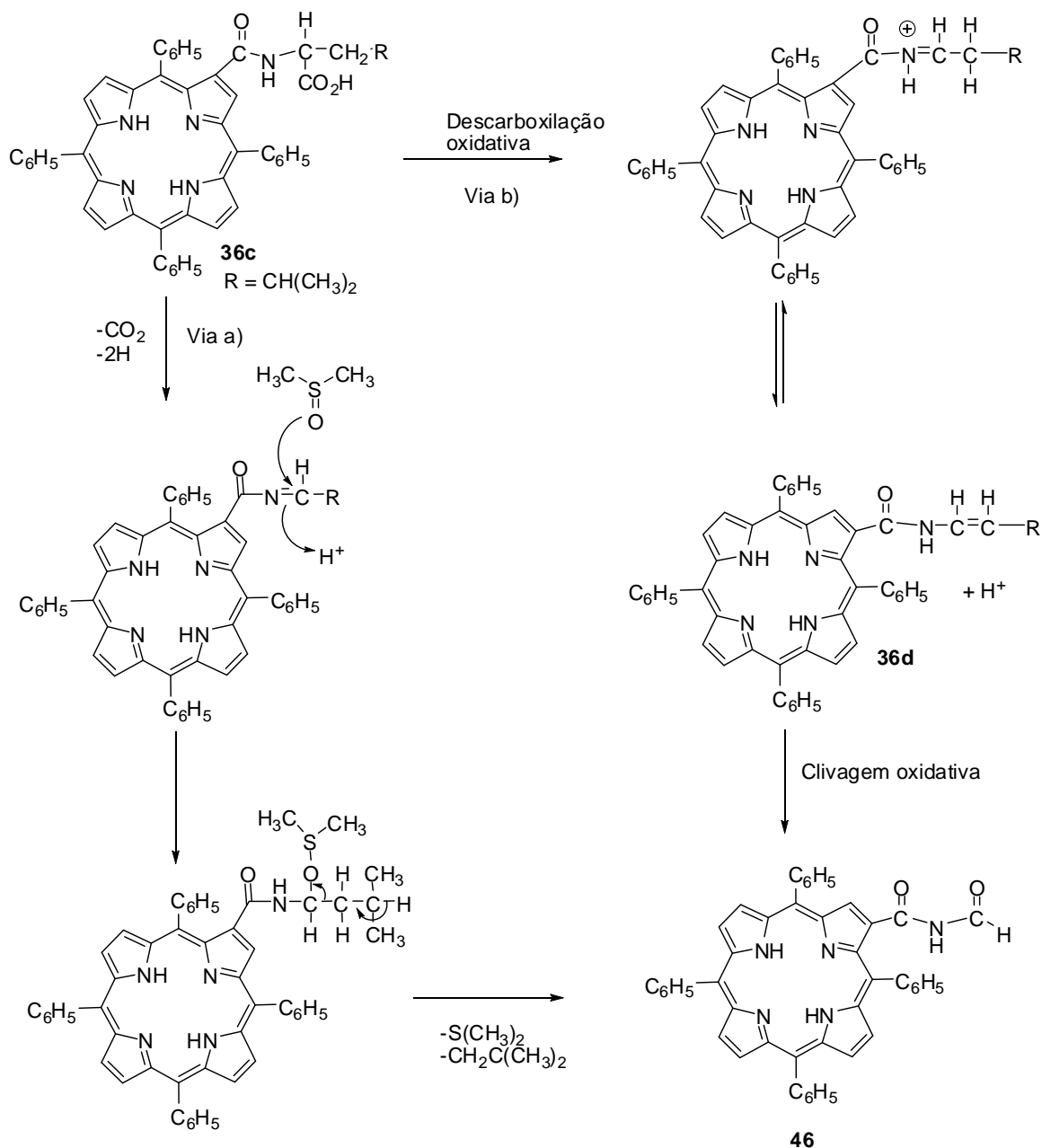
No Esquema 21 é apresentada um possível mecanismo que explica a formação do derivado **45**. Neste mecanismo, é proposta a activação da imina **36a** pelo sulfóxido de dimetilo, seguida de oxidação do carbono imínico a carbono carbonílico acompanhada de redução do sulfóxido de dimetilo a sulfureto dimetílico (DMS).





Esquema 21

A formação do derivado **46** pode ocorrer por duas vias diferentes a partir do intermediário **36c**: segundo uma nova oxidação mediada com o sulfóxido de dimetilo com perda de 2-metilpropeno (Esquema 22- via a) ou a partir da formação da enamina **36d** (Esquema 22-via b), seguida de uma clivagem oxidativa com perda da cadeia lateral do aminoácido.



Esquema 22

Ao contrário das imidas cíclicas das quais muito se sabe acerca da sua síntese e reactividade, apenas algumas metodologias têm sido descritas para a construção de imidas acíclicas. Os métodos mais comuns, usados para a síntese destes derivados têm como base reacções de substituição nucleofílica de cloretos de acilo com amidas<sup>50-52</sup> ou com anidridos e ésteres.<sup>53,54</sup> Uma outra vertente sintética baseia-se em reacções de oxidação de aminas a imidas, na presença de tetróxido de ruténio<sup>55,56</sup> ou de periodinano de Dess Martin (DMP) numa mistura de fluorobenzeno e DMSO.

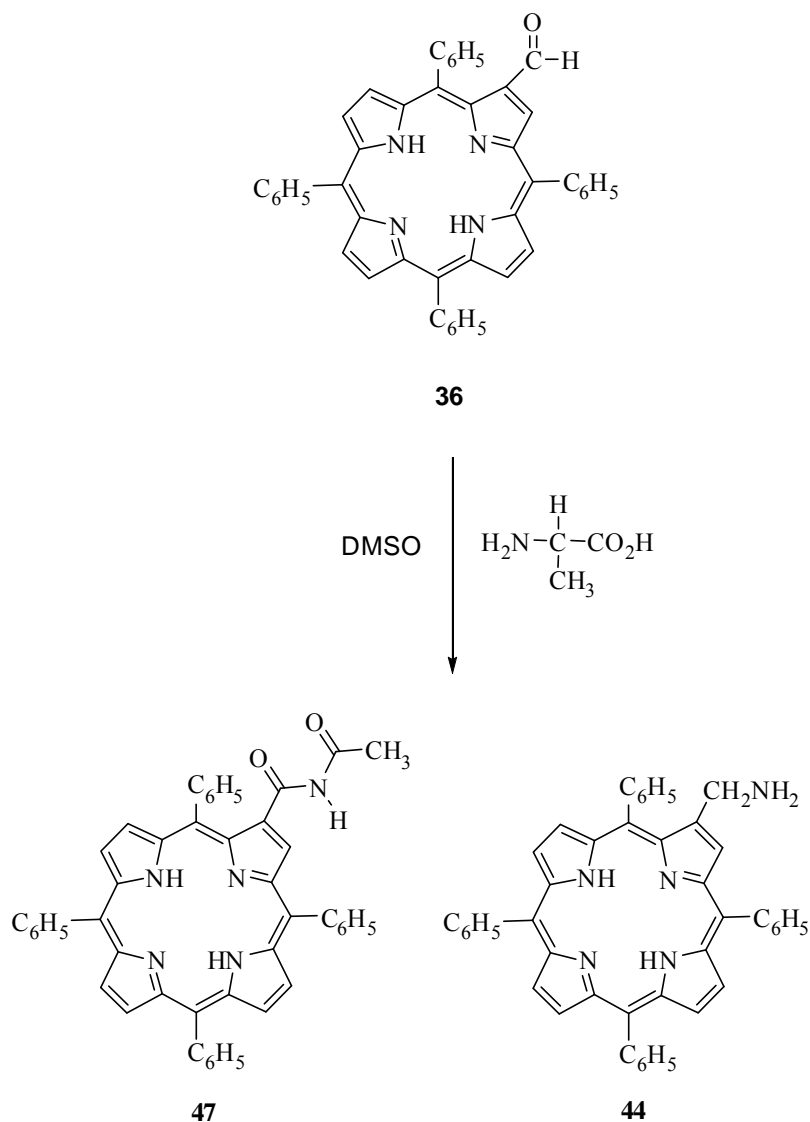
Também reacções envolvendo química organometálica têm sido exploradas na preparação de imidas, salientando-se a reacção de carbonilação catalizada pelo paládio(0) na condensação de amidas, brometos de arilo e monóxido de carbono<sup>57,58</sup>

Vários métodos têm sido referidos nos últimos anos para a síntese de imidas *via* descarboxilação oxidativa de aminoácidos, usando para tal diversos oxidantes como o tetraacetato de chumbo,<sup>59</sup> iodosobenzeno,<sup>60</sup> oxigénio molecular,<sup>61</sup> ácido *m*-cloroperbenzóico<sup>62</sup> ou *via* fotodescarboxilação na presença de sílica mesoporosa.<sup>63</sup> Também recentemente, Huang e colaboradores descrevem a formação de imidas como produtos maioritários da reacção de descarboxilação oxidativa de aminoácidos usando persulfato como oxidante e cobre (II) ou prata(I) como catalisador.<sup>64</sup>

De forma a avaliar o efeito da cadeia lateral do aminoácido, seleccionou-se a L-alanina, um aminoácido de cadeia mais curta que a L-leucina mas não tão simples como a glicina, para prosseguir este estudo.

### 3.7.3. Reacção com a L-alanina

Começou-se por efectuar a reacção em sulfóxido de dimetilo, seguindo o mesmo procedimento de acoplamento descrito anteriormente para os aminoácidos glicina e leucina: adição de 8 equivalentes de alanina a uma solução da porfirina **36** em DMSO e atmosfera de azoto. Após 7 horas, o TLC de controlo da mistura reaccional apresenta ainda material de partida, e dois novos produtos, que depois de separados por TLC preparativa, foram identificados como sendo a imida **47** e a amina **44**, com rendimentos de 17,0% e 14,5%, respectivamente (Esquema 23).



Esquema 23

Mais uma vez, a presença da cadeia lateral do aminoácido não é favorável ao processo de electrociclização, ocorrendo preferencialmente um processo oxidativo que resulta na formação do derivado do tipo imida **47**. Foi ainda isolada a amina **44** cuja formação pode ser justificada pela hidrólise do 1,3-dipolo, tal como justificada na reacção da porfírina **36** com a L-leucina em tolueno.

O facto de não ter sido observada a formação da imida **46**, pode ser explicado tendo como base um estudo publicado em 2008.<sup>64</sup> Neste estudo, Huang e colaboradores descrevem que a estabilidade do intermediário enamina aumenta com o número de carbonos da cadeia lateral do aminoácido. Assim, a enamina resultante da reacção com a

alanina, apenas com um grupo metilo na sua cadeia lateral, é muito instável e não se forma. Já no caso do aminoácido L-leucina, o maior número de átomos de carbono na sua cadeia lateral irá estabilizar a enamina intermediária, que por descarboxilação oxidativa e posterior clivagem oxidativa origina a imida pretendida.

### 3.8. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

A caracterização estrutural dos derivados **42-47** foi efectuada por UV-vis, espectrometria de massa em MALDI e RMN. Dadas as semelhanças estruturais entre os derivados **42** e **43**, os seus espectros de UV-vis e de RMN apresentam um perfil semelhante. Assim, com o objectivo de facilitar a exposição/ discussão de resultados e a sua leitura, é apresentada em primeiro lugar uma discussão pormenorizada da caracterização estrutural do derivado **42** e de seguida são apresentados os aspectos mais relevantes da caracterização estrutural do derivado **43**. Segue-se a discussão da caracterização estrutural do derivado **44**. Pelas mesmas razões mencionadas anteriormente, também a discussão da caracterização estrutural dos derivados do tipo imidas **45-47** será feita na mesma secção.

#### 3.8.1. Caracterização estrutural das clorinas **42** e **43**

A primeira fase da caracterização estrutural do derivado **42** foi a análise do seu espectro de UV-vis. Esta técnica permitiu, de forma rápida e simples, identificar este composto como um macrociclo porfirínico reduzido de tipo clorina: a presença de uma forte banda de absorção a 417 nm, e quatro bandas Q entre 510 e 650, sendo a banda a maiores comprimentos de onda ( $\lambda$  646 nm) a mais intensa das bandas Q (Figura 9). Neste caso, além da alteração na forma do espectro verificou-se também a alteração da posição dos máximos de absorção para menores comprimentos de onda em relação à porfirina de partida **36**.

Relativamente a estes compostos, há ainda a referir uma característica interessante e inesperada relacionada com a sua coloração: ao contrário da cor verde típica das clorinas, este composto apresenta uma coloração vermelha intensa.

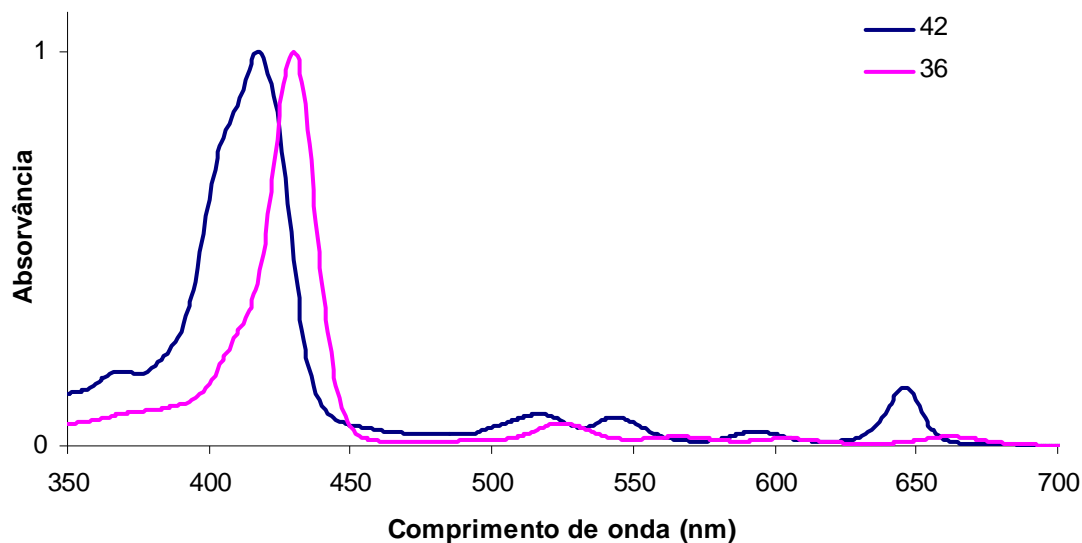


Figura 9- Espectros de UV-vis da porfirina **36** e da clorina **42**, obtidos em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Também a análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **42** é consistente com o de macrociclos porfirínicos reduzidos do tipo clorina (Figura 10): de acordo com o esperado, as ressonâncias geradas pelos prótons dos NH internos surgem a um desvio químico de -1,80 ppm, a menores frequências do que os descritos para as porfirinas devido a uma diminuição do fluxo da corrente electrónica no macrociclo.

Já na zona de ressonância típica dos prótons  $\beta$ -pirrólicos, a forma e a multiplicidade dos sinais apresentam-se consistentes com uma clorina. Nesta zona distinguem-se quatro sinais sob a forma de duplete com constantes de acoplamento de  $J = 4,9$  Hz, típicas de prótons  $\beta$ -pirrólicos: a 8,62 ppm e a 8,29 ppm surgem dois dupletos distintos gerados pela ressonância de H-7, H-18 e H-8, H-17 e ainda outros dois sinais sob a forma de duplete, estes num sistema AB, a 8,46 ppm gerados pelas ressonâncias de H-12 e H-13. Estes sinais são representativos de um total de seis prótons.

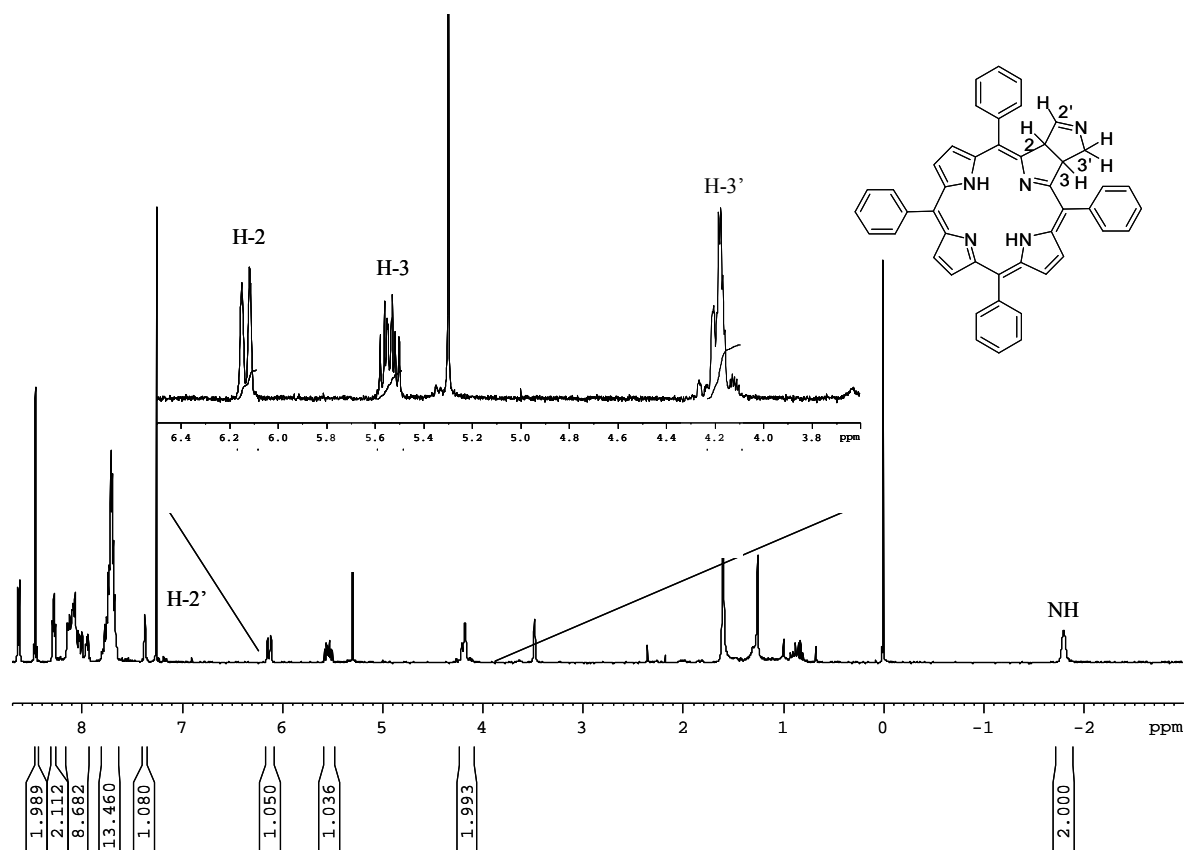


Figura 10—Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a clorina **42**.

Para a atribuição inequívoca dos sinais gerados pelos prótons alifáticos do anel de 1-pirrolina foi necessário conjugar a informação obtida nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e ainda dos espectros bidimensionais em COSY e HSQC.

O sinal mais desprotegido desta zona é um sinal largo, sob a forma de duplete, a 7,38 ppm, gerado pela ressonância de apenas um próton. No espectro de HSQC, este duplete acopla com o sinal de carbono que surge a 165,1 ppm. Este desvio é típico de um carbono ligado a um átomo electronegativo, o que justifica a atribuição do sinal a  $\delta$  7,38 ppm a H-2'.

Com base nesta atribuição e na integração dos sinais, a análise do espectro de COSY permite identificar os restantes sinais na zona alifática: o sinal de H-2 surge sob a forma de duplete a 6,13 ppm ( $J=9,7$  Hz) que apresenta um sinal de correlação em COSY com um sinal sob a forma de multiplete entre 5,50 e 5,58 ppm gerado pela ressonância de H-3. Apesar do acoplamento alílico entre o sinal de H-2' e o sinal dos prótons H-3' não ser evidente no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , este acoplamento é bem visível no espectro de COSY (Figura 11).

Os sinais de carbono foram na sua maioria identificados com base na análise do espectro de correlação heteronuclear HSQC. Ainda há a referir que todas estas atribuições foram confirmadas pela análise do espectro de HMBC e que estão de acordo com a estrutura proposta.

Também o espectro de massa obtido em MALDI apoia a formação do derivado **42**, apresentando como pico base do espectro o ião a  $m/z$  656  $[M+H]^+$ .

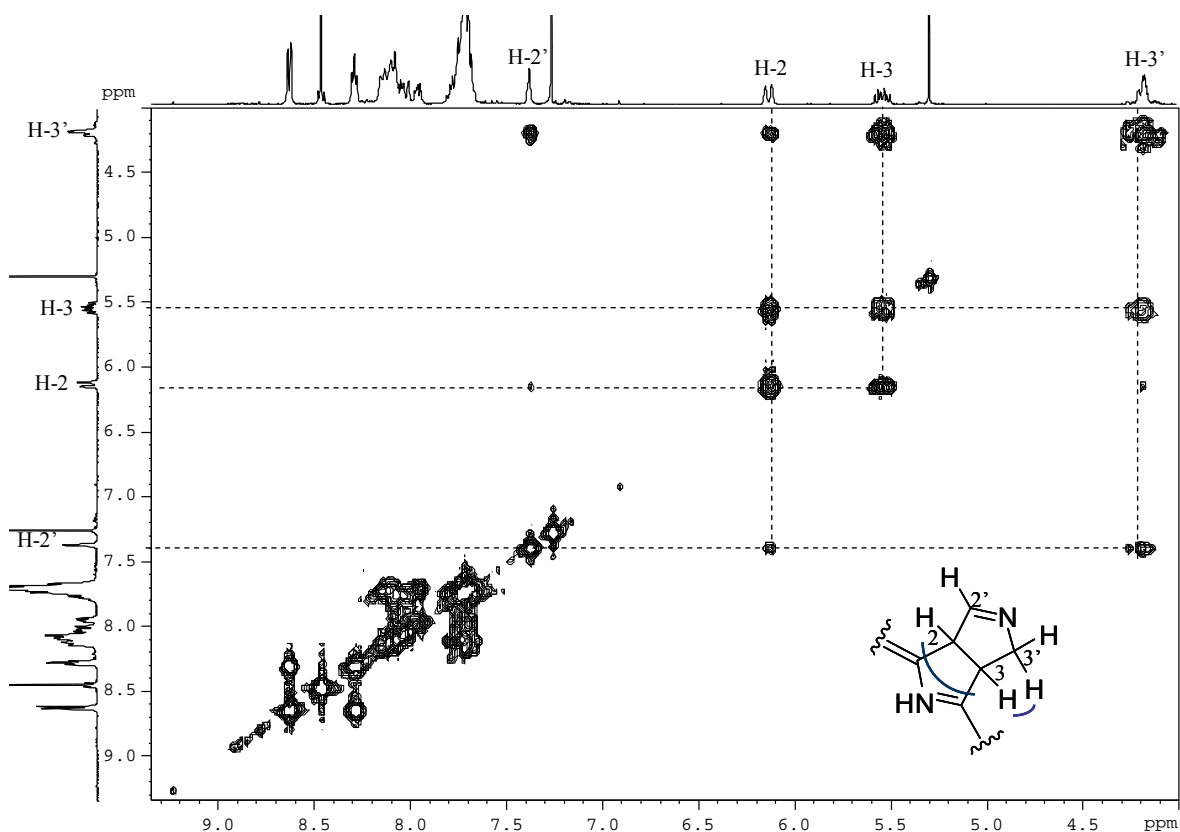


Figura 11- Espectro de COSY parcial da clorina **42**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da clorina **43** é, tal como seria de esperar, bastante semelhante ao espectro da clorina **42**. A presença do anel de pirrolina é comprovada pela presença do sinal de H-3', sob a forma de multipletto entre 4,10-4,55 ppm, pelos sinais de H-2 e de H-3 como dois dupletos largos ( $J=8,3$  Hz) a 5,35 e 6,11 ppm e pelo sinal sob a forma de multipletto, que surge entre 7,37 e 7,49 ppm, gerado pela ressonância de H-2'. Apesar de todos os cuidados na secagem do composto antes da análise por RMN, o



espectro obtido apresenta alguns sinais de solventes que dificultam a identificação dos sinais da cadeia lateral do aminoácido  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

No entanto, o espectro de massa em ESI deste composto está de acordo com a estrutura **43** proposta, mostrando como pico base do espectro o ião  $[\text{M} + \text{H}]^+$  a um valor de  $m/z$  de 712.

### 3.8.2. Caracterização estrutural do derivado **44**

Relativamente à caracterização estrutural do composto **44**, o composto maioritário da reacção da porfirimina **36** com o aminoácido leucina em tolueno, e que foi também obtido na reacção da mesma porfirimina com o aminoácido alanina em DMSO, esta foi também iniciada pela análise do seu espectro de UV-vis. Este espectro, que apresenta um perfil *etio*, é típico de um macrociclo porfirínico: a banda Soret a 421 nm, seguida de quatro bandas Q entre 500 e 700 nm, de intensidades progressivamente inferiores. Neste caso, observa-se que a substituição de um grupo formilo por um grupo metilamina na posição  $\beta$ -pirrólica do macrociclo causa um desvio dos máximos de absorção das bandas características, para menores comprimentos de onda.

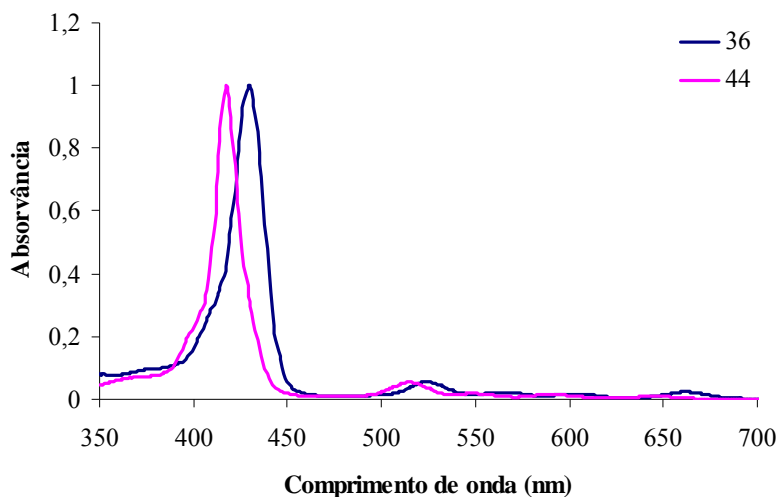


Figura 12- Espectros de UV-vis da porfirimina de partida **36** e do composto **44**, obtidos em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Também o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e o espectro de massa em ESI forneceram dados importantes para a sua elucidação estrutural. A identificação do composto **44** levantou algumas dúvidas, nomeadamente pela simplicidade do seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em clorofórmio deuterado. Neste espectro, o sinal dos NH internos surgem como um singuleto largo a -2,73 ppm, desvio típico de NH internos de um macrociclo tetrapirrólico do tipo porfirim, confirmando os resultados obtidos por UV-vis. Na zona alifática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  surge apenas um sinal na forma de singuleto que integra para dois prótons (Figura 13).

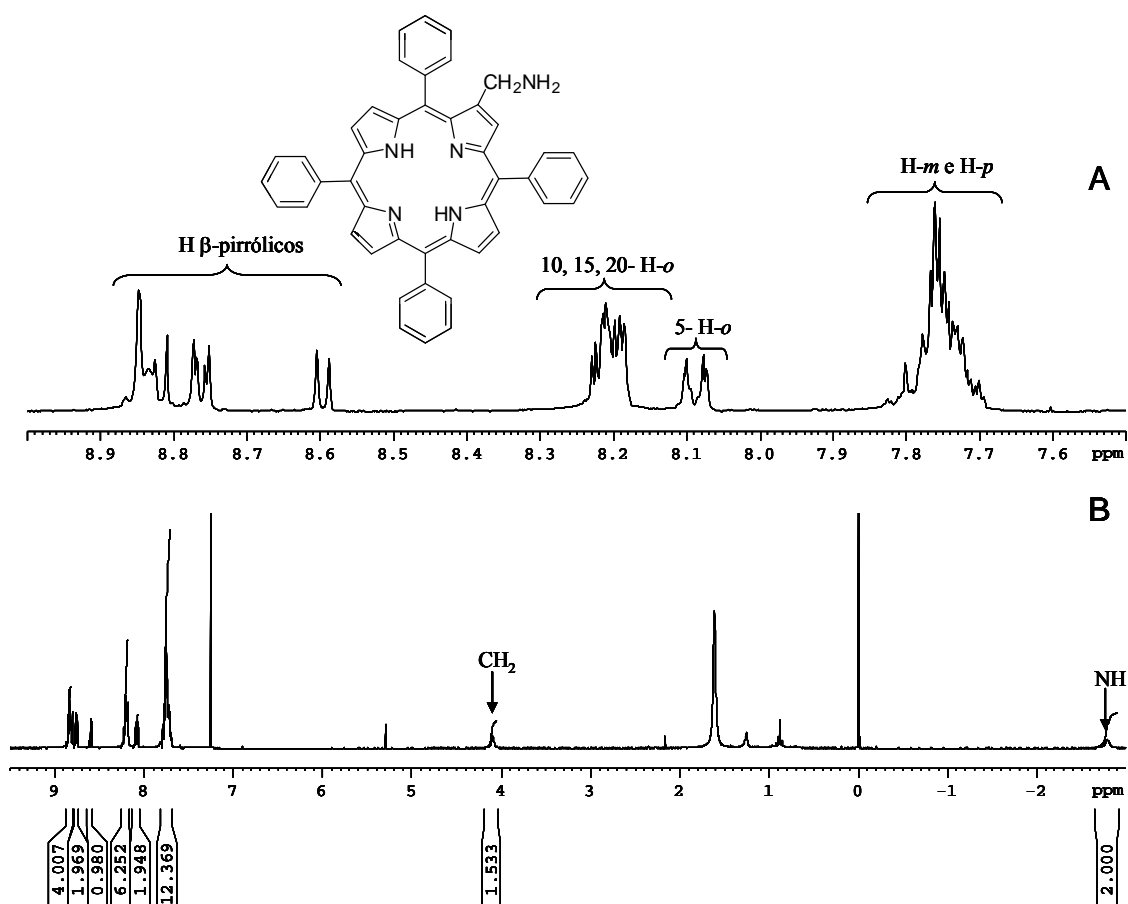


Figura 13- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **44**. (A) Ampliação da zona aromática. (B) Espectro total.

Da análise desta zona do espectro de HSQC surge o assinalamento do sinal relativo à ressonância do carbono correspondente, e o pressuposto de que o sinal em causa é gerado pela ressonância dos prótons de um grupo  $-\text{CH}_2-$ . Ainda na zona alifática do espectro destaca-se a ausência dos sinais típicos da cadeia carbonada do aminoácido L-leucina

(entre 1,0 e 2,5 ppm). Já na zona do espectro onde surgem normalmente os sinais atribuídos à ressonância dos prótons dos grupos fenilo, realça-se um multiplete entre 7,70 e 7,80 ppm atribuído à ressonância dos doze prótons em posições *meta* e *para* e ainda de dois sinais sob a forma de multipletos entre 8,07 e 8,10 ppm e entre 8,18 e 8,22 ppm, que integram para dois e seis prótons respectivamente, ambos atribuídos à ressonância dos prótons em *orto*. Este desdobramento dos sinais dos prótons *orto* ocorre normalmente quando estamos na presença de um macrociclo tetrapirrólico substituído em H-2. Para valores de menores frequências surgem dois sinais sob a forma de duplete, perfeitamente definidos a 8,60 e 8,81 ppm, cada um com integração correspondente a um próton, e ainda dois dupletos sobrepostos a 8,76 e 8,77 ppm, estes também com a mesma integração. A constante de acoplamento de 4,9 Hz destes sinais indica que são todos gerados pela ressonância de prótons  $\beta$ -pirrólicos. Nesta zona, surge ainda um sinal sob a forma de multiplete (com integração correspondente a três prótons, atribuídos aos restantes prótons  $\beta$ -pirrólicos, perfazendo um total de 7 prótons  $\beta$ -pirrólicos. Pelo espectro bidimensional em COSY (Figura 14) é possível verificar que o singuleto atribuído a CH<sub>2</sub> se correlaciona com o sinal na forma de multiplete (8,83- 8,85 ppm) exibido pelos prótons  $\beta$ -pirrólicos. Esta correlação permite inferir de forma inequívoca que esse multiplete detém o sinal gerado pela ressonância do próton H-3.

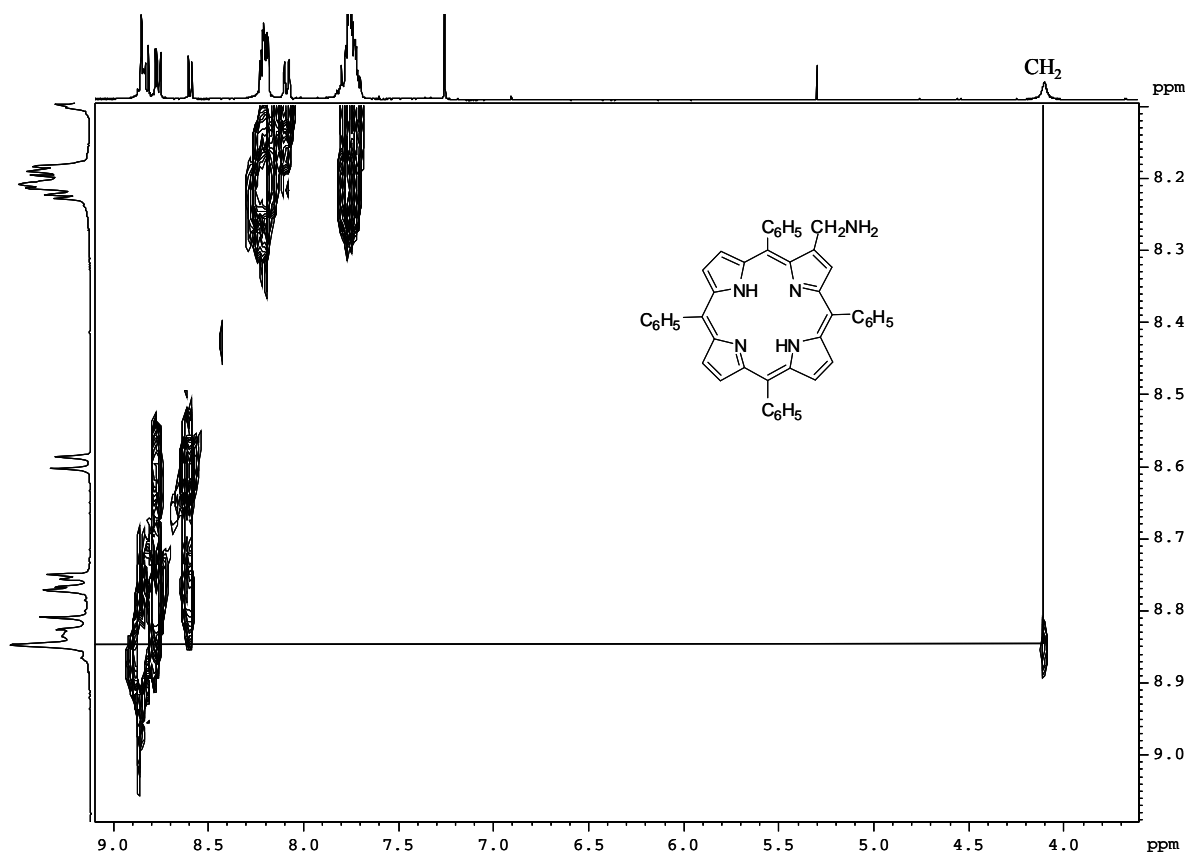


Figura 14- Ampliação do espectro de COSY do derivado **44**.

Em forma de resumo, a análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de UV-vis, permite então concluir que o composto **44** é uma porfirina, com 7 prótons  $\beta$ -pirrólicos, substituída em H-2 por um grupo que não contém a cadeia lateral do aminoácido leucina. Em adição, o espectro de massa em ESI mostra como íon molecular um sinal a  $m/z$  644. A compilação da informação dada por estas técnicas espectroscópicas permite-nos propor a estrutura **44**. A análise cuidadosa dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , e estudos bidimensionais em RMN (COSY, HSQC e HMBC), estão de acordo esta estrutura.

### 3.8.3. Caracterização estrutural dos derivados de tipo imida 45-47

A primeira evidência de que os derivados **45** e **46** formados na reacção da porfirina **36** com o aminoácidos L-Leucina em DMSO não são clorinas, surge pela análise dos seus espectros de UV-vis, que apresenta numa forte banda de absorção, a banda Soret a 421 nm, seguida de quatro bandas Q entre 500 e 700 nm, de intensidades progressivamente

inferiores segundo um espectro de tipo *etio*, característico de porfirinas. A referir que a substituição de um grupo formilo por uma função imida na posição  $\beta$ -pirrólica do macrociclo causa um desvio dos máximos de absorção das bandas características, para menores comprimentos de onda (Figura 15).

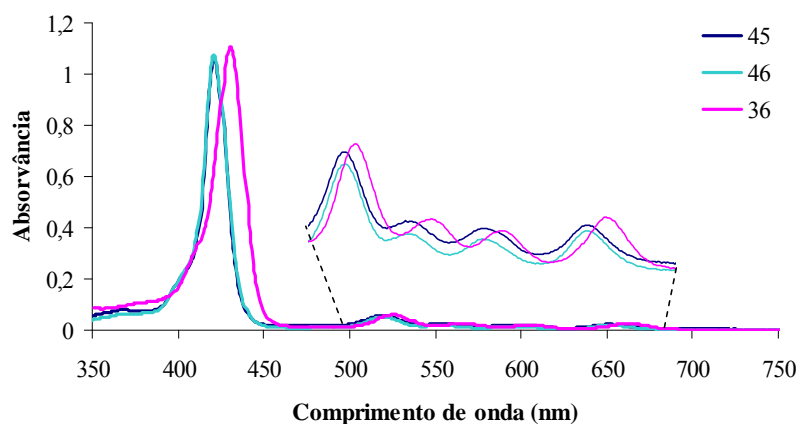


Figura 15-Espectros de UV-vis da porfirina de partida **36** e dos compostos **45** e **46**, obtidos em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Relativamente ao derivado **45**, também o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta algumas características consistentes com os espectros de porfirinas, agora substituídas apenas numa das posições  $\beta$ -pirrólicas. Em primeiro lugar, a ressonância gerada pelos NH internos surge a um desvio químico inferior o esperado para os NH internos de clorinas. Este sinal é observado a -2,73 ppm, sob a forma de um singuleto.

Por outro lado, a presença de um singuleto a 8,96 ppm gerado pela ressonância de H-3, assim como a presença de dois multipletos distintos atribuídos à ressonância dos prótons em posição *orto* relativamente ao macrociclo porfirínico, entre 8,19 e 8,23 ppm e entre 8,24 e 8,28 ppm, são os aspectos mais significativos do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que comprovam a substituição apenas na posição 2 do núcleo porfirínico. Há ainda a referir que estes dois multipletos, integram para seis e para dois prótons respectivamente, denunciando que um dos grupos fenilo, o mais próximo, é mais perturbado do que os restantes por esta substituição.

Já na zona alifática do espectro distinguem-se claramente as ressonâncias dos prótons gerados pela cadeia lateral do amino ácido, que permanece intacta nesta transformação. Tendo como base a multiplicidade dos sinais e a sua integração, atribui-se a

ressonância gerada pelos grupos metilo ao duplete a 1,02 ppm e a ressonância gerada pelos prótons H-5' ao multiplete a 2,11-2,18 ppm. Já o duplete gerado pela ressonância dos prótons H-4' surge a 2,53 ppm.

Da análise do espectro de  $^{13}\text{C}$  destaca-se a presença de dois grupos carbonilo comprovada por dois sinais no espectro de carbono 165,9 e 174,1 ppm. Para uma atribuição inequívoca destes sinais foi necessária a análise dos seus espectros de HMBC (Figura 16). A existência de um sinal de correlação a longa distância entre H-3 e o carbono a 174,1 ppm, permite atribuir este sinal a C-1' enquanto que, no mesmo espectro, a correlação a longa distância existente entre o sinal gerado pela ressonância de H-4' e o carbono a 165,9 ppm permite identificá-lo como sendo o C-3'. A inexistência de sinal de correlação no espectro de COSY entre o sinal gerado pela ressonância do próton do grupo NH, a 8,09 ppm, e qualquer um dos restantes sinais do espectro também está de acordo com a função imida proposta.

Também o espectro de massa em MALDI apresenta está de acordo com a estrutura proposta, apresentando um sinal a  $m/z$  742 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

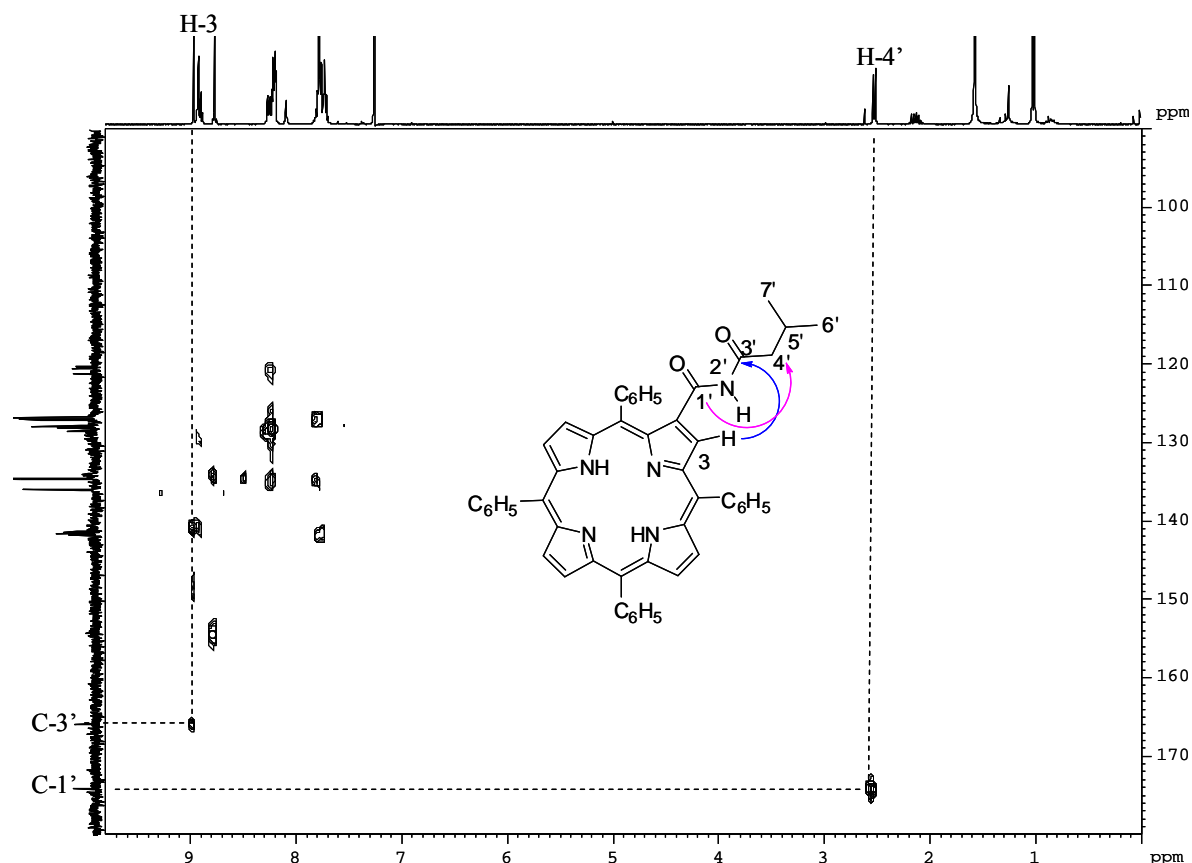


Figura 16- Espectro parcial de HMBC do composto **45**.

Iniciando a caracterização estrutural do derivado **46** pela análise do seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , é possível verificar que este espectro é bastante simples e apresenta, na zona aromática, um perfil semelhante ao espectro de  $^1\text{H}$  do derivado **45**, descrito anteriormente: a ressonância gerada pelo próton H-3 surge como um singuleto a 9,04 ppm e a ressonância gerada pelos prótons dos grupos substituintes *meso*, que se encontram em posição *orto* relativamente ao núcleo porfirínico, surgem também como dois multipletos distintos, entre 8,19 e 8,23 ppm e entre 8,24 e 8,27 ppm. No entanto, a zona alifática é substancialmente diferente do composto anterior, salientando-se a ausência de sinais característicos da cadeia lateral do aminoácido. O espectro de massa em MALDI apresenta um sinal a  $m/z$  686, que corresponde à massa da porfírina de partida ( $m/z$  642), acrescida de 44 unidades de massa. Os resultados obtidos apontam então para uma estrutura semelhante ao derivado **45**, sem o resíduo da cadeia lateral do aminoácido.

Relativamente à caracterização estrutural do derivado **47**, salienta-se que, no seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , os sinais gerados pela ressonância dos seus prótons surgem em todos os casos com deslocamento químico e multiplicidade comparável aos prótons do derivado **45**, com exceção dos dos prótons da cadeia lateral do aminoácido L-leucina que são substituídos, como esperado, pelo sinal dos prótons do grupo metilo. Também o singuleto largo a 8,10 ppm pode ser explicado pela estrutura **47** e atribuído à ressonância do próton do grupo NH. Para confirmar esta atribuição, repetimos o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  deste derivado em clorofórmio deuterado mas adicionando desta vez uma gota de água deuterada (Figura 17-B). Além de uma perda de definição do sinal gerado pela ressonância dos prótons  $\beta$ -pirrólicos H-7, H-8, H-17 e H-18, e um aumento da definição dos prótons dos grupos meso-fenilo, é evidente o desaparecimento do sinal do próton ácido do grupo NH (indicado com uma seta na Figura 17), consequência da troca espontânea com o deutério da água adicionada.



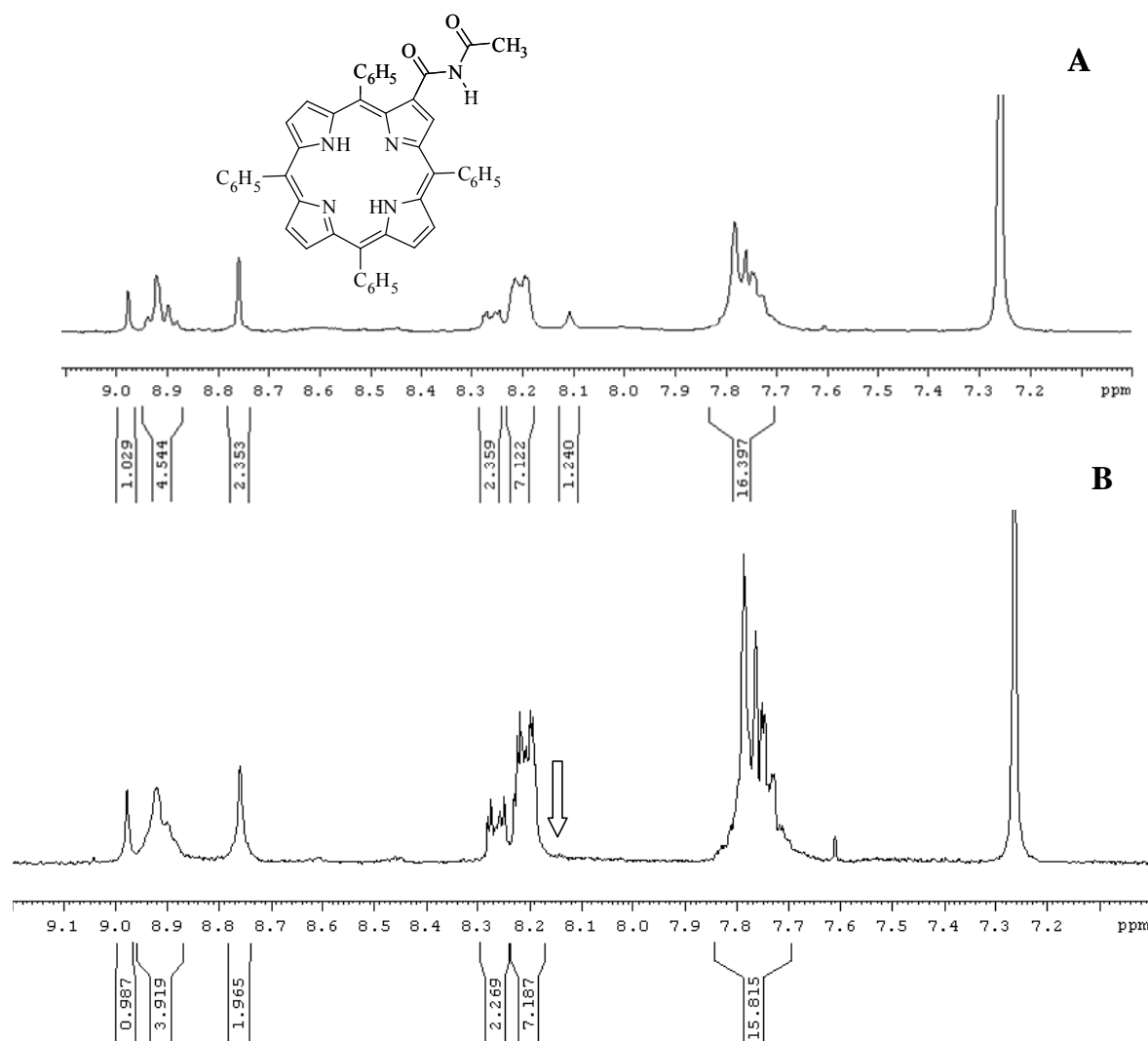


Figura 17- Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado **47**. (A) Em  $\text{CHCl}_3$  deuterado. (B) Em  $\text{CHCl}_3$  deuterado com uma gota de água deuterada.

Também o espectro de massa em ESI apresenta como pico base do espectro o sinal a  $m/z$  700, atribuído ao ião  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 3.9. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstram que o acoplamento do éter 4'-vinilbenzeno-18-corona-6 a *meso*-tetra-arilporfirinas na posição  $\beta$ -pirrólica *via* reacções de metátese ou *via* reacções de Heck ocorre com rendimentos bastante moderados. No entanto, a possibilidade dos produtos formados serem uma mistura de isômeros geométricos e/ou atropoisômeros

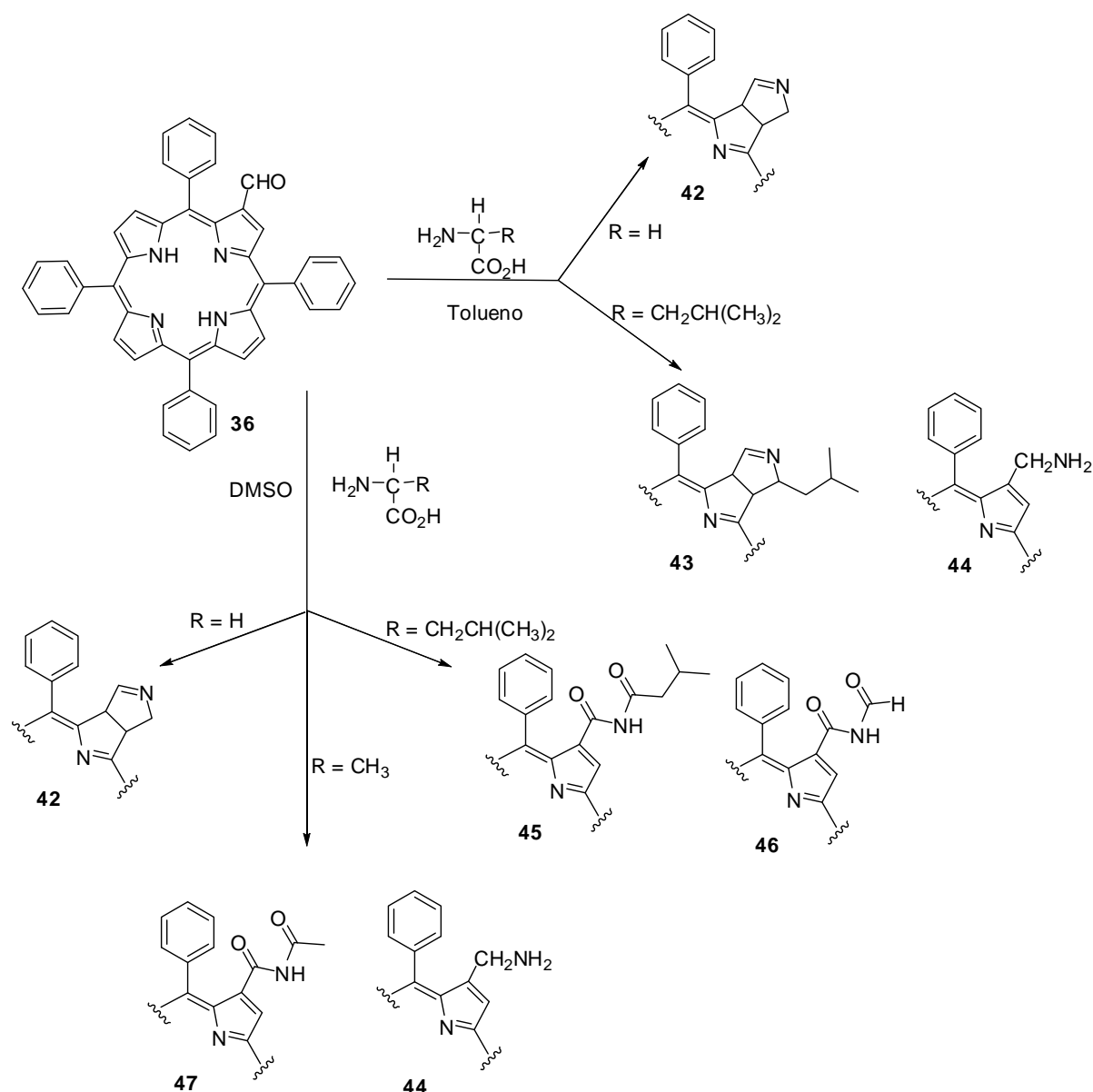
dificultou a identificação do(s) composto(s) por RMN. De facto, a identificação da formação de macrociclos porfirínicos acoplados ao éter coroa apenas foi possível por espectrometria de massa.

As características electrónicas do éter coroa podem estar na origem dos baixos rendimentos obtidos: a presença de grupos polares poderá limitar a reactividade do catalisador de Grubbs, pelo que este tipo de reacções poderá requerer a presença de catalisadores mais reactivos, como os de Schronk. Por outro lado, a presença destes grupos dadores de electrões pode também dificultar a ocorrência da reacção de Heck.

Para o acoplamento do éter 4'-vinilbenzeno-18-coroa-6 a *meso*-tetra-arilporfirina foi ainda considerada uma abordagem sintética baseada em reacções de ciclo-adição 1,3-dipolar. Nestas reacções, esperava-se que o macrociclo porfirínico reagisse como 1,3-dipolo (gerado pela reacção do aminoácido glicina com a 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina) e o éter coroa como dipolarófilo. Destas reacções foi possível concluir que apesar de ocorrer a formação da espécie 1,3-dipolar, a baixa reactividade do éter coroa como dipolarófilo favorece a reacção de 1,5-electrociclização, originando como produto maioritário um macrociclo tetrapirrólico de tipo clorina. Esta reacção surge como uma metodologia sintética de preparação de novas clorinas. Estas clorinas, que contêm um anel de pirrolina fundido às posições 2 e 3 são obtidas em condições suaves e a partir de reagentes de baixo custo e obtidos comercialmente. Esta metodologia foi então estendida a outros aminoácidos com diferentes cadeias laterais

Os resultados obtidos evidenciam que a reacção de 1,5-electrociclização ocorre mais facilmente a partir de dipolos porfirínicos gerados pela reacção da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com aminoácidos estruturalmente mais simples como a glicina (Esquema 23). Da reacção com o aminoácido L-leucina, cuja cadeia lateral contém o grupo alquilo  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , foi obtida a clorina correspondente com um rendimento significativamente inferior. Desta reacção, obteve-se como produto maioritário a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina com um grupo metilamino na posição  $\beta$ -pirrólica. A formação de clorinas segundo reacções de 1,5-electrociclização mostrou-se dependente, não só da cadeia lateral do aminoácido como também das características do solvente usado. A substituição do tolueno por um solvente com características oxidantes como o sulfóxido de dimetilo traduz-se em alterações significativas nos produtos formados (Esquema 24). Estas alterações são mais uma vez influenciadas pela estrutura do aminoácido usado: na

presença do aminoácido mais simples, a glicina, a reacção origina a clorina como produto maioritário. Neste caso a alteração do solvente não produziu efeitos significativos nos rendimentos obtidos mas diminuiu significativamente os tempos da reacção e a quantidade de aminoácido usado. Quando foram usados aminoácidos com cadeias laterais contendo grupos alquilo,  $\text{CH}_3$  (L-Ala) e  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , (L-Leu), não foram isoladas clorinas mas sim porfirinas contendo funções imida nas posições  $\beta$ -pirrólicas. Da reacção com a L-alá foi ainda isolada uma porfirina com grupos metilamino na posição  $\beta$ -pirrólica.



Esquema 24

Apesar de o nosso objectivo inicial não ser o de preparar porfirinas funcionalizadas com funções imida, estes derivados podem apresentar grandes potencialidades biológicas e

sintéticas. Alguns compostos com actividade biológica relevante apresentam uma função imida na sua estrutura. De entre os vários exemplos que se encontram disponíveis na literatura, salientam-se algumas imidas acíclicas como as microcolinas A e B, conhecidas pelas suas propriedades como imunossuppressores, a dolstatina 15 conhecida pelos seus efeitos anticancerígenos e ainda a altiomicina, um potente antibiótico.<sup>65</sup> A nível de funcionalização, são conhecidos alguns exemplos que ilustram a preparação de: 1,2,4-triazóis a partir de reacções de condensação de imidas com fenil-hidrazinas,<sup>66</sup> derivados de ácidos carboxílicos  $\beta$ -substituídos com elevado grau de enantiosselectividade<sup>67</sup> ou de 3-hidroxi-pirróis,<sup>68</sup> pelo que porfirinas com funções imida na sua estrutura podem também ser materiais de partida interessantes.

Assim, e em forma de conclusão, conclui-se que os resultados experimentais obtidos, ainda que preliminares, abrem novas perspectivas para a funcionalização de porfirinas na posição  $\beta$ -pirrólica.

### 3.10. PARTE EXPERIMENTAL

Os reagentes comerciais, de diferentes marcas, foram usados sem qualquer purificação prévia uma vez que os seus graus de pureza assim o permitiram.

Os solventes utilizados nas transformações e cristalizações realizadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.

O tetra-hidrofurano foi seco por aquecimento a refluxo sobre potássio metálico na presença de benzofenona, até atingir uma coloração azul, e destilado em seguida.

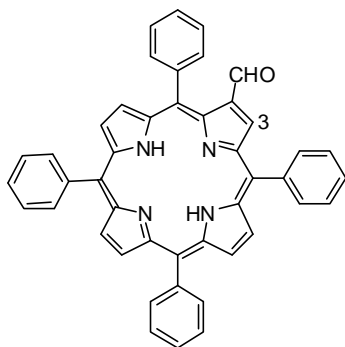
O tolueno foi seco em fio de sódio

Os solventes comerciais utilizados nos processos de purificação foram previamente destilados e, no caso do diclorometano, clorofórmio, éter de petróleo e tolueno, passados por óxido de alumínio neutro (Merck).

As técnicas usadas para purificação dos componentes das misturas, assim como a aparelhagem usada nas técnicas de caracterização encontram-se descritos na parte experimental do capítulo II.

#### 3.10.1. Síntese de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina **36**

A uma solução de complexo de cobre(II) de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (500 mg), em *N,N*-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado dicloroetano (50 mL) e cloreto de fosforilo (5 mL). A mistura reaccional foi deixada a refluxo durante 15 horas, findas as quais se desligou o aquecimento. Após arrefecimento da mistura reaccional até à temperatura ambiente, procedeu-se à adição de ácido sulfúrico (10 mL), mantendo-se a mistura reaccional em agitação durante 30 minutos. De seguida, foi efectuada a adição de uma solução aquosa saturada de NaOH, até se verificar alteração da cor da solução de verde para vermelho. A mistura foi então dissolvida em diclorometano, lavada com água destilada e seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a pressão reduzida e a mistura obtida foi retomada em diclorometano e cromatografada numa coluna de sílica normal usando tolueno como eluente. A segunda fracção, que foi caracterizada por espectrometria de massa em MALDI e por RMN de  $^1\text{H}$ , contém a porfírina **36** pretendida que foi obtida pura, com um rendimento de 72%, após cristalização numa mistura de diclorometano/ metanol.



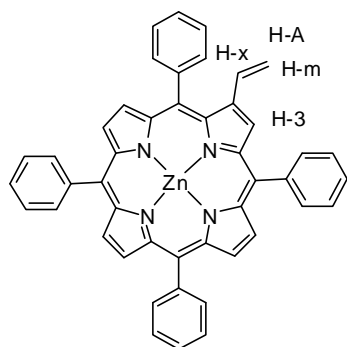
Composto **36**: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2,56 (s, 2H, NH); 7,60-7,82 (m, 12H, 5,10,15,20-H-*m,p*-Ar); 8,03-8,28 (m, 8H, 5,10,15,20-H-*o*-Ar); 8,70-8,79 (m, 6H, H- $\beta$ -pirrólicos); 9,12 (s, 1H, H-3). MS (MALDI): calculada para  $\text{C}_{45}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$ :  $m/z = 642$ , encontrada  $m/z = 642$   $[\text{M}]^{+\bullet}$

### 3.10.2. Síntese do complexo de zinco(II) da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina 36a

A uma solução de porfirina **36** (204,3 mg, 318  $\mu\text{mol}$ ), em 140 mL de uma mistura de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (2:1), foi adicionado acetato de zinco(II) di-hidratado (221,3 mg, 1,00 mmol, 1,2 equiv.). A mistura foi aquecida a  $50^\circ\text{C}$  durante trinta minutos. Após remoção dos solventes a pressão reduzida, o resíduo foi retomado em diclorometano, lavado com água destilada e a fase orgânica, após extraída com  $\text{CHCl}_3$ , foi seca através de sulfato de sódio anidro. A porfirina **36a** foi obtida pura e com um rendimento de 97%, após cristalização numa mistura de diclorometano/metanol.

### 3.10.3. Síntese do complexo de zinco(II) da 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 37

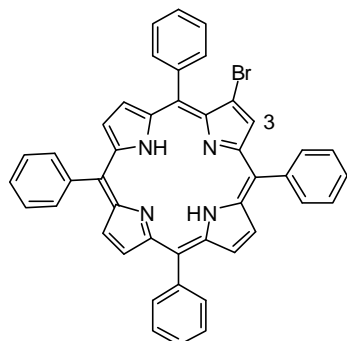
Num balão de duas tubuladuras foi dissolvido brometo de trifenilmetilfosfônio (129,4 mg,  $3,6 \times 10^{-4}$  mol) em 3 mL de THF seco. A solução foi purgada com uma corrente de azoto e, após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente, adicionaram-se 9 mg de hidreto de sódio a 95% ( $3,6 \times 10^{-4}$ ). Posteriormente, a mistura reaccional foi submetida a ultrasons durante 5 minutos e deixada à temperatura ambiente e sob agitação durante 1 hora (findo este período a mistura reaccional apresenta uma coloração amarela intensa). Procedeu-se então à adição de 45 mg ( $5,5 \times 10^{-5}$  mol) da porfirina **36a** e após 15 minutos de reacção à temperatura ambiente, a TLC da mistura reaccional mostra o consumo total do reagente de partida e a formação de um composto maioritário, a porfirina **37**. Após adição de diclorometano, a mistura reaccional foi lavada com água, extraída com diclorometano e seca através de sulfato de sódio anidro. Após concentração, a mistura obtida foi purificada por cromatografia em coluna e o derivado **37** foi isolado com um rendimento de 50%.



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  4,99 (1H, dd,  $J = 2,0$  e  $10,8$  Hz, H-A); 5,72 (1H, dd,  $J = 2,0$  Hz e  $17,2$  Hz, H-M); 6,30 (1H, ddd,  $J = 0,9$ ,  $10,8$  e  $17,2$  Hz, H-X), 7,58-7,71 (m, 12H, 5, 10, 15, 20-H-*m,p*-Ar); 7,84-8,00 (m, 8H, 5,10,15,20- H-*o*-Ar); 8,65-8,71 (m, 6H, H-7, H-8, H-12, H-13, H-17 e H-18); 9,31(d, 1H,  $J = 0,9$  Hz, H-3).

#### 3.10.4. Síntese da 2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 38

A uma solução de 100,0 mg de TPP (163  $\mu\text{mol}$ ) em 25 mL de clorofórmio, foram adicionadas 51,8 mg de *N*-bromosuccinimida (291  $\mu\text{mol}$ , 1,8 equiv.). A reacção foi deixada à temperatura ambiente, protegida da luz e sob agitação durante cinco horas. Findo este período, a mistura foi lavada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, extraída com clorofórmio e a fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro. Após concentração a pressão reduzida, a mistura foi aplicada numa coluna de sílica e foi separada usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/diclorometano/tolueno (2.5:1). A segunda fracção, que foi caracterizada por RMN de  $^1\text{H}$  e por espectrometria de massa como sendo a porfirina mono-bromada **37**, que após cristalização numa mistura de diclorometano/éter de petróleo foi obtida pura com um rendimento de 38%. Foram ainda isoladas pequenas quantidades de outras porfirinas que foram identificadas, por comparação por TLC com amostras reais existentes no laboratório, como porfirinas dibromadas.



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  -2,86 (s, 2H, NH); 7,69-7,81 (m, 12H, 5,10,15,20-H-*m,p*-Ar); 8,07-8,10 (m, 2H, H-*o*-Ar); 8,16-8,23 (m, 6H, H-*o*-Ar); 8,74- 8,92 (m e 2 s, 7H, H- $\beta$ -pirrólicos e H-3). MS (MALDI): calculada para  $\text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{Br}$   $m/z = 693$ , encontrada  $m/z = 693$  ( $[\text{M}]^{+*}$ ).

### ***3.10.5. Síntese do complexo de zinco da 2-bromo-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 38a.***

A uma solução de porfirina **38** (21,8 mg, 31,4  $\mu$ mol) em 1,5 mL de uma mistura de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (2:1), foi adicionado acetato de zinco(II) di-hidratado (8,3 mg, 37,8  $\mu$ mol, 1,2 equiv.). A mistura foi aquecida a 50°C durante trinta minutos. Após remoção dos solventes a pressão reduzida, o resíduo foi retomado em diclorometano, lavado com água destilada e a fase orgânica, após extraída em  $\text{CHCl}_3$ , foi seca através de sulfato de sódio anidro. A porfirina **38a** foi obtida pura após cristalização numa mistura de diclorometano/metanol, com um rendimento de 97%.

### ***3.10.6. Reacção do complexo de zinco(II) da 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina 37 com o éter 4'-vinilbenzeno-18-coroa-6***

A um balão de duas tubuladuras equipado com um condensador, protegido com um septo, e sob atmosfera de árgon, foi adicionada uma solução de 10,3 mg da porfirina **37a** (14,6  $\mu$ mol) e 3,0 mg de catalisador de Grubbs em 1 mL de diclorometano. Este solvente foi previamente seco e foi desgaseificado por sonicação durante 2 minutos. A esta solução foram então adicionados 6,6 mg (19,5  $\mu$ mol, 1,3 equiv.) do éter 4'-vinilbenzeno-18-coroa-6, dissolvidos em 1 mL de diclorometano, também previamente desgaseificado. A reacção foi mantida a refluxo e sob atmosfera de árgon durante vinte e sete horas. Findo este período a TLC da mistura reaccional mostra a presença, do reagente de partida e de um novo composto mais polar e de cor verde. Após remover o solvente a pressão reduzida, a mistura reaccional foi retomada em diclorometano e foi aplicada numa coluna de sílica. Foram separadas duas fracções: a fracção menos polar foi identificada por TLC como contendo a porfirina de partida que não reagiu (59%). O aumento da polaridade para uma mistura de diclorometano com 5% de metanol permitiu a separação da última fracção. Esta fracção, foi ainda posteriormente purificada por cromatografia em camada fina preparativa usando como eluente uma mistura de diclorometano com 2% de metanol. Foram separadas duas fracções de cor verde: a caracterização por espectrometria de massa sugere que se tratem dos dois isómeros **40a** e **40b**, não sendo contudo possível distingui-los.

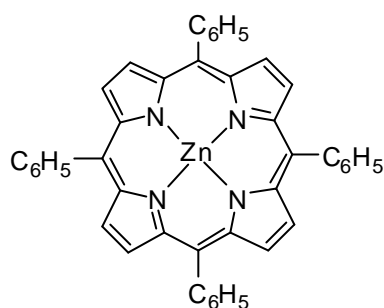


Fracção verde menos polar (17%): MS (MALDI): calculada para  $C_{62}H_{52}N_4O_6Zn$ :  $m/z$  = 1012; calculada para  $C_{62}H_{54}N_4O_6$   $m/z$  = 950, encontrada  $m/z$  = 861 (~20%,  $([M+H]^+ - OHCH_2CH_2OH)$ ; 951 (100%,  $[M+H]^+$ ); 973 (~20%,  $([M+H]^+ + Na^+)$ ).

Fracção verde mais polar (12%): MS (MALDI): calculada para  $C_{62}H_{52}N_4O_6Zn$   $m/z$  = 1012; calculada para  $C_{62}H_{54}N_4O_6$   $m/z$  = 950, encontrada  $m/z$  = 861 (~20%,  $([M+H]^+ - OHCH_2CH_2OH)$ ; 951 (100%,  $[M+H]^+$ ); 973 (~20%,  $([M+H]^+ + Na^+)$ ).

### 3.10.7. Reacção da 2-bromo-tetrafenilporfirinato de zinco (II) com o éter 4'-vinilbenzeno- coroa-6

A uma solução de porfirina **38a** (10,1 mg, 13,3  $\mu$ mol) em 3 mL de THF num tubo de Schlenk, foram adicionados  $Pd(OAc)_2$  (3,1 mg, 13,8  $\mu$ mol, 1,03 equiv.), trifenilfosfina (8,6 mg, 32,8  $\mu$ mol, 2,46 equiv.) e  $K_2CO_3$  (10,1 mg). De seguida, foram adicionados 8,9 mg do éter de coroa pretendido (23,6  $\mu$ mol, 1,77 eq.) mantendo-se mistura reaccional sob vazio, a refluxo e protegida da luz durante 5 horas. Após este período verificou-se por TLC, além da presença da porfirina de partida, a formação de dois produtos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a reacção foi terminada por adição de uma solução aquosa saturada de ácido cítrico. De seguida a mistura foi lavada com água destilada e a fase orgânica, depois de extraída com diclorometano, foi seca através de sulfato de sódio anidro. Após concentração a pressão reduzida, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna. Foram obtidas duas fracções: a primeira fracção, de cor rosa, foi eluída com diclorometano e identificada por RMN como sendo constituída pelo complexo de zinco(II) da TPP (derivado **41**). Este composto foi obtido com um rendimento de 62%. A segunda fracção, de cor verde, foi eluída com uma mistura de diclorometano com 2% de metanol. A sua caracterização por espectrometria de massa sugere que esta fracção seja constituída por um dos isómeros **40a** ou **40c**, ou a uma mistura dos dois.



**Composto 41** RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300,13 MHz):  $\delta$  7,74-7,77 (m, 12H, H-*m,p*-Ar); 8,21-8,23 (m, 8H, H-*o*-Ar); 7,76-7,74 (m, 12H, 5,10,15,20-H*m,p*-Ar); 8,95 (s, 8 H, H- $\beta$ -pirrólicos). MS (MALDI): calculado para  $C_{44}H_{28}N_4Zn$  :  $m/z$

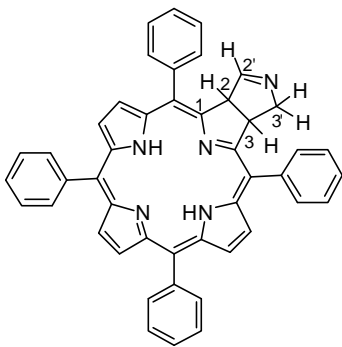
676, encontrado  $m/z$  676 (100 %,  $M^{+}$ ), 616 (15%,  $[M]^{+} - Zn^{2+} + 2H^{+}$ ).

**Mistura 40a, 40c (21%):** MS (MALDI): calculada para  $C_{62}H_{52}N_4O_6Zn$ :  $m/z$  = 1012; calculada para  $C_{62}H_{54}N_4O_6$   $m/z$  950, encontrada  $m/z$  951 (70%,  $[M+H]^{+}$ ).

### 3.10.8. Reacção da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina 36 com aminoácidos

#### 3.10.8.1. Reacção com a glicina

*Procedimento 1:* A uma solução de porfirina **36** (52,3 mg, 81,3  $\mu$ mol) em tolueno (5 mL) foi adicionado o aminoácido glicina (50,2 mg, 660  $\mu$ mol, 8 equiv.), mantendo-se a mistura reaccional em refluxo, protegida da luz e sob atmosfera de azoto durante quatro horas. Procedeu-se então a mais duas adições de oito equivalentes de glicina, em intervalos de quatro horas, e após a última adição deixou-se a mistura reaccional nas mesmas condições experimentais durante 16 horas. Após este período foram ainda efectuadas três adições de 8 equivalentes de glicina, também em intervalos de quatro horas. Findo este período, e apesar de ainda existir porfirina de partida no meio reaccional, a reacção foi terminada. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi purificada por cromatografia em coluna e usando clorofórmio como eluente. Foram isoladas duas fracções de cor rosa: a fracção menos polar foi identificada por TLC como sendo constituída pela porfirina **36** que não reagiu (37%) e a fracção mais polar foi identificada como contendo a clorina **42**, que após cristalização numa mistura de diclorometano/éter de petróleo, foi obtida pura com um rendimento e 38%.



Clorina **42**: RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  -1.80 (s, 2H, NH); 4,11-4,20 (m, 2H, H-3'); 5,50-5,58 (m, 1H, H-3); 6,13 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, H-2); 7,38 (s largo, 1H, H-2'); 7,67-7,78 (m, 12 H, 5,10,15,20-H-*m* e 5,10,15,20-H-*p*); 7,93-8,15 (m, 8H, 5,10,15,20-H-*o*); 8,29 (d, 2H,  $J$  = 4,9 Hz, H- $\beta$ -pirrólicos); 8,46 (2d, AB,  $J$  = 4,9 Hz, H-12 e H-13); 8,62 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H, H- $\beta$ -pirrólicos). RMN de  $^{13}C$  (75 MHz):  $\delta$  49,5 (C-3); 65,3 (C-2); 71,9 (C-3'); 112,4, 112,6, 122,8, 123,2; 123,8, 124,19 (C-7 e C-18);

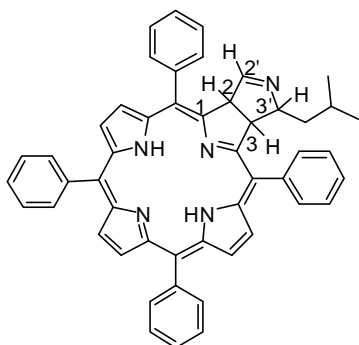
127,7, 127,74, 127,9 (C-*m* ou C-*p*); 128,0, 128,1 (C-8 e C-17); 128,2, 128,3 e 128,4 (C-*m* ou C-*p*); 131,8 e 131,9 (C-*o*); 132,3 e 132,5 (C-12 e C-13); 133,9 (C-*m* ou C-*p*); 134,0 134,5 e 134,51 (C-*o*); 135,27; 135,54; 140,6; 141,0; 141,9; 142,1; 142,4; 152,7, 153,0; 160,7; 165,1 (C-2'); 167,4 . EM (MALDI), encontrada para  $C_{46}H_{33}N_5$ :  $m/z$  = 655, encontrada  $m/z$  = 656  $[M+H]^+$ . UV-vis (em  $CHCl_2$ ): 417 (100%) ; 517 (8,1%) ; 544 (7,1 %) ; 594 (3,6 %) ; 646 (14,8 %).

*Procedimento 2:* A uma solução de porfírina **36** (10,0 mg, 15,6  $\mu$ mol), em 1 mL de DMSO, foram adicionados 9,9 mg de glicina (130,3  $\mu$ mol, 8 equiv.). A mistura reaccional foi mantida a 80°C e sob atmosfera de azoto durante 2 horas. Findo este período, o aquecimento foi desligado e após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi lavada várias vezes com água. Depois de extraída em diclorometano, a fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro. A mistura obtida foi então concentrada a pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna usando clorofórmio como eluente. Foram isoladas duas fracções de cor rosa: a fracção menos polar foi identificada por TLC como a porfírina de partida que não reagiu (10%) e a segunda fracção foi identificada como a clorina **42**, que após cristalização numa mistura de diclorometano/éter de petróleo foi obtida pura e com um rendimento de 41%.

#### 3.10.8.2. Reacção com a L-leucina

*Procedimento 1:* A uma solução de porfírina **36** (22,0 mg, 34  $\mu$ mol) em 3 mL de tolueno, foram adicionados 21,3 mg (5 equiv., 160  $\mu$ mol) de L-leucina. A mistura reaccional foi mantida a refluxo e sob atmosfera de azoto. Foram feitas mais duas adições de 5 equivalentes de aminoácido L-leucina, em intervalos de tempo de quatro horas e após a segunda adição prolongou-se o aquecimento durante a noite (16 horas). Findo este período, foram ainda efectuadas mais três adições de L-leucina (5 equiv.), igualmente espaçadas de intervalos de tempo de quatro horas. O aquecimento foi ainda prolongado durante 16 horas. A reacção foi então desligada e, após arrefecimento à temperatura ambiente, procedeu-se à lavagem com água destilada, extracção com clorofórmio e secagem através de sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente a pressão reduzida, a mistura foi retomada em diclorometano e purificada por TLC preparativa usando também

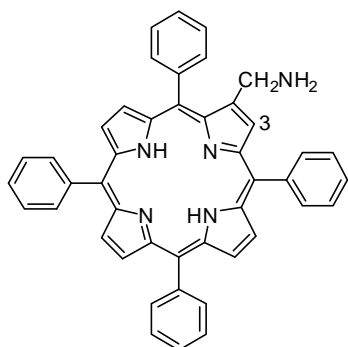
diclorometano como eluente. Foram recolhidas três fracções: a fracção menos polar foi identificada por TLC como contendo a porfírina de partida que não reagiu (43%). A segunda e a terceira fracção foram identificadas como sendo constituídas pelos derivados **43** e **44** que foram obtidos puros após cristalização numa mistura de diclorometano/metanol, com rendimentos de 1,7 % e de 20,6 % , respectivamente.



Clorina **43**: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  -1.83 e -1,77 (2s, 2H, NH ); 4,10-4,55 (m, 1H, H-3'); 5,3 (d largo,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H-3); 6,11 (d largo,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H-2); 7,37-7,49 (m, 1H, H-2'); 7,70-7,81 (m, 12H, 5,10,15,20-H-*m,p*-Ar); 8,07-8,26 (m, 8H, 5,10,15,20- H-*o*-Ar); 8,28 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H, H- $\beta$ -pirrólicos); 8,44 (2d, AB,  $J = 4,5$  Hz, H-12 e H-13); 8,57-8,65 (m, 2H, H- $\beta$ -pirrólicos). MS (ESI): calculada para

$\text{C}_{50}\text{H}_{41}\text{N}_5$ :  $m/z = 711$ , encontrada  $m/z = 712$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). UV-vis (em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 418 (100%); 518 (7,7%); 544 (6,0%); 594 (3,4%); 647 (11,0%).

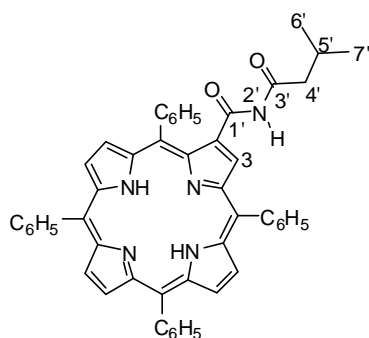
Composto **44**:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -2,73 (s, 2H, NH); 4,10 (s largo, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,70-7,80 (m, 12H, 5,10,15,20-H-*m,p*-Ar); 8,07-8,10 (m, 2H, H-*o*-Ar); 8,18-8,22 (m, 6H, H-*o*-Ar); 8,60 (d, 1H,  $J = 4,9$  Hz, H- $\beta$ ); 8,77 (d, 2H,  $J = 4,9$  Hz, H- $\beta$ ); 8,76 (d, 2H,  $J = 4,9$



Hz, H- $\beta$ ); 8,81 (d, 1H,  $J = 4,9$  Hz, H- $\beta$ ); 8,83-8,85 (m, 4H, H- $\beta$  e H-3).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  42,9 ( $\text{CH}_2$ ); 119,0, 119,4, 120,2 e 120,6 (C-5, C-10, C-15 e C-20); 126,6 (C-*m* ou C-*p*); 126,7 (C-3); 127,2, 127,7 e 128,5 (C-*m* ou C-*p*); 128,6-130,0 (C- $\beta$ ); 133,1 (20-C-*o*); 134,4, 134,5 e 134,6 (C-*o*); 141,9; 142,1; 142,2; 142,6. MS (ESI): calculada para  $\text{C}_{44}\text{H}_{33}\text{N}_5$ :  $m/z = 643$ , encontrada  $m/z = 644$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). UV-

vis (em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 417 (100%); 514 (5,4%); 549 (1,9%); 590 (1,7%); 645 (1,1%).

**Procedimento 2:** A uma solução de porfírina **36** (19,4 mg, 30,2  $\mu\text{mol}$ ), em 1 mL de DMSO, foram adicionados 19,1 mg (5 equiv., 145,8  $\mu\text{mol}$ ) do aminoácido L-leucina. Após sete horas de reacção a 80°C e sob atmosfera de argon, a temperatura foi desligada. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi lavada com água,

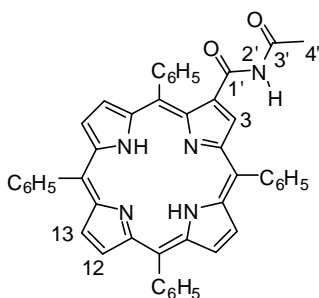


The chemical structure shows a phthalocyanine macrocycle with four phenyl groups (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) at the 1, 2, 4, and 5 positions. A benzoyl group (C(=O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) is attached at the 3-position. The nitrogen at the 1-position is labeled with 1', 2', and 3' and is bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group. The carbonyl carbon is labeled 4'. The 3-position of the macrocycle is labeled 3.

- 192 -

### 3.10.8.3. Reacção com a L-alanina

A uma solução de porfirina **36** (10,2 mg, 15,9  $\mu$ mol), em 0,7 ml de DMSO, foram adicionados 11,2 mg (8 equiv., 126  $\mu$ mol) de L-alanina. Após sete horas de reacção a 80°C e sob atmosfera de árgon, a temperatura foi desligada. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi lavada com água, extraída com diclorometano e a fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente a pressão reduzida, a mistura foi retomada em tolueno e foi purificada por TLC preparativa usando como eluente uma mistura de diclorometano/tolueno (1:1). Foram isoladas três fracções: a fracção menos polar foi identificada por TLC como a porfirina de partida que não reagiu (17,6%), a segunda fracção foi identificada como o derivado **47** e a terceira fracção foi identificada como o derivado **44**. Os produtos da reacção **47** e **44** foram obtidos puros após cristalização numa mistura de diclorometano/metanol, com rendimentos de 17,0% e de 14,5%, respectivamente.



Composto **47**:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  -2,73 (s, 2H, NH); 2,31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,73-7,78 (m, 12H, 5,10,15,20-H-*m,p*-Ar); 8,10 (s largo, 1H, NH); 8,19-8,22 (m, 6H, H-*o*-Ar); 8,25-8,28 (m, 2H, H-*o*-Ar); 8,76 (s, 2H, H-12 e H-13); 8,88-8,93 (m, 4H, H- $\beta$ ); 8,96 (s, 1H, H-3).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2,31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,73-7,81 (m, 12H, 5,10,15,20-H-*m,p*-Ar); 8,19-8,23 (m, 6 H, 10,15,20-H-*o*-Ar); 8,25-8,28 (m, 2H, 5-H-*o*-Ar); 8,76 (s, 2H, H-12 e H-13); 8,88-8,93 (m, 4H, H- $\beta$ ); 8,98 (s, 1H, H-3). Espectrometria de massa em MALDI: encontrado para  $\text{C}_{46}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$  - 700  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . UV-vis (em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 421 (100%); 519 (5,0%); 553 (2,0%); 594(1,7%); 649 (2,2%).

### 3.11. REFERÊNCIAS

1. Pederson, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017.
2. Even, P.; Boitrel, B. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 519.
3. Banfi, S.; Manfredi, A.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S.; Ursino, F. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, 113, 369.
4. Kim, Y.-H.; Hong, J.-I. *Chem. Commun.* **2002**, 512.
5. Sirish, M.; Schneider, H.-J. *Chem. Commun.* **1999**, 907.
6. Thanabal, V.; Krishnan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3643.
7. Jahan, M.; Safari, N.; Khosravi, H.; Moghimi, A.; Behrouz, N. *Polyhedron* **2005**, 24, 1682.
8. Moghimi, A.; Ghandi, M.; Naeemi, S. S.; Safari, N.; Bahadoran, F. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2007**, 11, 676.
9. Kobayashi, N.; Osa, T. *Heterocycles* **1981**, 15, 675.
10. Thanabal, V.; Krishnan, V. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 3606.
11. Thanabal, V.; Krishnan, V. *Polyhedron* **1983**, 2, 505.
12. Král, V.; Pankova, M.; Guenterova, J.; Belohradsky, M.; Anzenbacher, P. Jr. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994**, 59, 639.
13. Kus, P. *Monatsh. Chem.* **1997**, 128, 911.
14. Hayavali, M.; Gündüz, H.; Gündüz, N.; Kiliç, Z.; Höbelek, T. *J. Molecular Structure* **2000**, 525, 215.
15. Gunter, M. J.; Johnson, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1771.
16. Filho, J. C. S.; Leod, T. C. O. M.; Gotardo, M. C.; Assis, M. D. *Arkivoc* **2010**, 105.
17. Liu, Y.-C.; Kuo, M.-C.; Lee, C.-W.; Liang, Y.-R.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Yeh C.-Y.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7223.
18. Murashima, T.; Uchihara, Y.; Wakamori, N.; Uno, H.; Ogawa, T.; Ono, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3133.
19. Crossley, M. J.; King, L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 921.
20. Crossley, M. J.; Burn, P. L.; Langford, S. J.; Prashar, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1921.

21. Duggan, S. A.; Fallon, G.; Langford, S. J.; Lau, V-L.; Satchell, J. F.; Paddon-Row, M. N. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4419.
22. Maiya, G. B.; Krishnan, V. *Proc. Indian Acad. Sci., Chem. Sci.* **1987**, 99, 283.
23. Bonfantini, E. E.; Burrell, A. K.; Campbell, W. M.; Crossley, M. J.; Gosper, J. J.; Harding, M. M.; Officer, D. L.; Reid, D. C. W. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2002**, 6, 708.
24. Henrick, K.; Owston, P. G.; Peters, R.; Tasker, P. A.; Dell, A. *Inorg. Chim. Acta* **1980**, 45, L-161.
25. Callot, H. S. *Tetrahedron*, **1973**, 29, 899.
26. Chumakov, D. E.; Khoroshutin, A. V.; Anisimov, A. V.; Kobrakov, K. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 259.
27. D'Souza, F.; Villard, A.; Caemelbecke, E. V.; Franzen, M.; Boshi, T.; Tagliatesta, P.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 4042.
28. Tagliatesta, P.; Li, J.; Autret, M.; Caemelbecke, E. V.; Villard, A. D'Souza, F.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 5570.
29. Samuels, E.; Shuttleworth, R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.(C)* **1968**, 145.
30. Callot, H. J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1492.
31. Callot, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4987.
32. Schaverien, C. J.; Dewan, J. C.; Schrock, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2771.
33. Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, J. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.
34. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490.
35. Nguyen, S. T.; Johnson L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974.
36. Nguyen, S. T.; Ziller, W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9858.
37. Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, 7117.
38. Cavaleiro, J. A. S.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P.M. S. "meso-Tetraarylporphyrin derivatives: new synthetic methodologies" in "Handbook of Porphyrin Synthesis", Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. Eds, World Scientific, **2010**, 12, 193.
39. Liu, X.; Sternberg, E.; Dolphin, D. *Chem. Commun.* **2004**, 852.
40. Langford, S. J.; Latter, M. J. Woodward, C. P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2595.



41. Gerven, P. C. M.; Elemans, J. A. A. W.; Gerritsen, J. W.; Speller, S.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E. *Chem. Comm.* **2005**, 3535.
42. Ikeda, C.; Satake, A.; Kobuke, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4935.
43. C. Da Silva, F.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2008**, 8, 1205.
44. Shermann, C. L.; Brodbelt, J. S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2005**, 16, 1162.
45. Ludtke, K.; Alonso, C. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Heterocycl. Commun.* **1997**, 3, 503.
46. Rish, N.; Gauler, R.; Keuper, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 2925.
47. Carruthers, W. *Cycloaddition reactions in organic synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry series, ed. Pergamon Press, 1990, vol.8, cap.6, 269.
48. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2306.
49. Silva, A. M. G.; Faustino, M. A. F.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2752.
50. Thompson, Q. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5841.
51. Tull, R.; O'Neill, R. C.; McCarthy, E. P.; Pappas, J. J.; Chemerda, J. M. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2425.
52. Weinstock, L. M.; Karady, S.; Roberts, F.E.; Hoinowski, A. M.; Brenner, G. S.; Lee, T. B. K.; Lumma, W. C.; Sletzing, M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3979.
53. Baburao, K.; Costello, A. M.; Petterson, R. C.; Sander, G. E. *J. Chem. Soc.(C)* **1968**, 2779.
54. Rotham, E. S.; Serota, S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 646.
55. Berkowitz, L.; Kylander, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6682.
56. Tanaka, K-I; Yoshifuji, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 364.
57. Yoneyama, M.; Nasa, T.; Arai, K. *Polym. J.* **1998**, 30, 697.
58. Schnyder, A.; Indolese, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 594.
59. Gledhill, A. P.; McHall, C. J.; Threadgill, M. D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3196.
60. Ochiai, M.; Inenaga, M.; Nagao, Y.; Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Duncan, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6917.
61. Suda, K.; Hino, F.; Yijima, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 882.

62. Lucente, G.; Pinnen, F.; Sanotti, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3155.
63. Itoh, A.; Kodama, T.; Inaki, S.; Masaki, Y. *Chem. Lett.* **2000**, 542.
64. Huang, W.; Wang, M.; Yue, H. *Synthesis* **2008**, 1342.
65. Andrus, M. B.; Li, W.; Keyes, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5465.
66. Jagerovic, N.; Hernandez-Folgado, L.; Alkorta, I.; Goya, P.; Navarro, M.; Serrano, A.; Fonseca, F. R.; Dannert, D.; Alsasua, A.; Suardiaz, M.; Pascual, D.; Martin M. I. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2939.
67. Vanderwal, C. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14724.
68. Flitsch, W.; Hampel, K.; Hohenhorst, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4395.

**ESTUDOS DE AGREGAÇÃO DE MESO-*p*-CARBOXIFENILPORFIRINAS**

#### 4.1. PREÂMBULO

Neste capítulo, é estudado o efeito do pH no perfil de auto-agregação de *meso-p*-carboxifenilporfirinas. O primeiro passo nesse sentido, envolveu a preparação de *meso*-tetra-*aril*porfirinas com um e dois grupos *meso-p*-carboxifenilo (Figura 1). Seguiu-se o estudo das condições experimentais que favorecem a formação de agregados moleculares dessas porfirinas, em solução aquosa. A detecção e avaliação da morfologia dos agregados foi feita com recurso a diversas técnicas de espectroscopia espectroscópicas como absorção (UV-vis), fluorescência, dicroísmo circular (CD) e dispersão de luz ressonante (RLS), assim como de microscopia óptica como a microscopia de tempos de vida de fluorescência. A conjugação da informação obtida por estas técnicas complementares permitiu traçar, em linhas gerais, os princípios que regem os fenómenos de auto-agregação destas *meso-p*-carboxifenilporfirinas em solução aquosa. Os resultados obtidos mostram claramente que o pH tem um efeito indutor bastante acentuado e que factores estruturais como o número de grupos carboxílicos, a sua posição relativa no núcleo porfirínico e a carga total do macrociclo são também factores que determinam a tendência de auto-agregação destas moléculas.

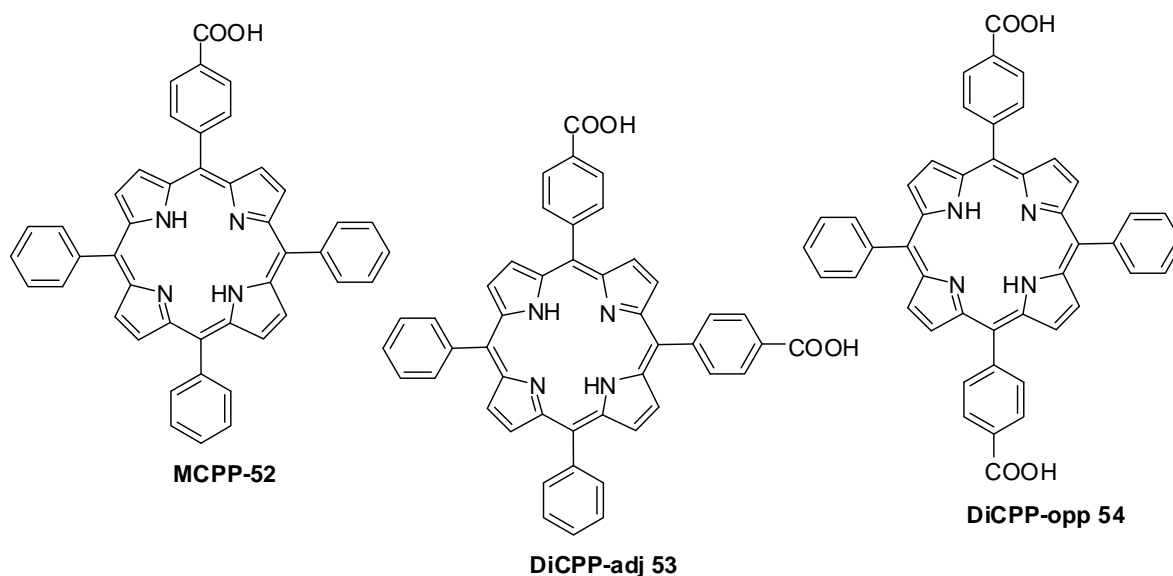


Figura 1- Estruturas dos derivados estudados.

A exposição deste assunto é feita em quatro partes distintas: na primeira parte, é feita uma contextualização deste tema no âmbito da dissertação, e destacam-se alguns exemplos descritos na literatura de agregados moleculares com base em sistemas porfirínicos. Ainda na primeira parte, seguem-se algumas considerações às técnicas espectroscópicas fundamentais para a detecção de agregados moleculares. Na segunda parte são apresentados os detalhes experimentais relativos à síntese e caracterização estrutural das porfirinas seleccionadas para este estudo e, por fim, a terceira parte é dedicada à apresentação e discussão dos resultados obtidos nos estudos de agregação. Estes estudos culminam com uma proposta estrutural que tem a pretensão de representar as possíveis interações envolvidas na formação dos agregados e na sua estabilidade. É também apresentada a parte experimental que suporta os resultados.

Estes estudos foram desenvolvidos no Centro de Química Estrutural do Instituto Superior Técnico, em colaboração com o grupo da Professora Doutora Sílvia Costa.

#### **4.2- O FENÓMENO DE AUTO-AGREGAÇÃO E AS PORFIRINAS**

Desde cedo que o Homem percebeu a importância do conhecimento da Natureza e de como este conhecimento pode contribuir para o desenvolvimento da Química enquanto ciência. Assim, não é de todo surpreendente que uma parcela significativa do trabalho científico, com vista à obtenção de uma dada propriedade ou funcionalidade, tenha como base o desenvolvimento e o aperfeiçoamento de estratégias que mimetizem os processos naturais.

Um dos muitos exemplos está relacionado com o desenvolvimento de alguns aspectos da química supramolecular. O conhecimento de que interações envolvendo ligações não covalentes são a base estrutural de algumas biomoléculas de importância inquestionável para a vida como a conhecemos, despertou o interesse dos cientistas para questões não só relacionadas com a forma como os átomos interagem entre si para formarem moléculas mas também para questões relacionadas com a forma como as próprias moléculas interagem entre si. As membranas celulares, enquanto agregados de fosfolípidos, e a dupla hélice do DNA estabilizada por pontes de hidrogénio entre as bases adenina/timina e guanina/citosina (Figura 2), são alguns exemplos de biomoléculas estabilizadas por ligações não covalentes. Estas interações estão também presentes nos sistemas naturais fotossintéticos responsáveis pela

captação de energia solar e de transferência electrónica.<sup>1</sup> As clorofilas e outros macrociclos tetrapirrólicos afins, interagem entre si por ligações  $\pi$ - $\pi$  e por coordenação do ião central magnésio.

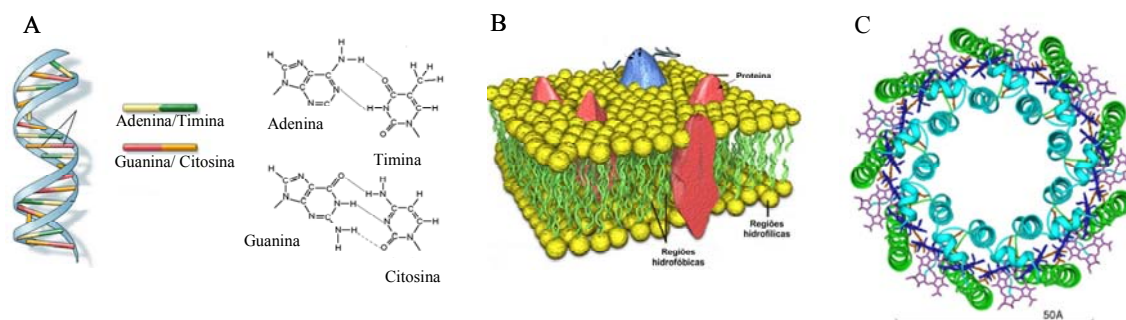


Figura 2- Estruturas de biomoléculas estabilizadas por ligações não covalentes (A) DNA; (B) membrana celular; (C) Complexo antena LH2 da bactéria *Rhodospseudomonas acidophila*.

Numa concepção primária, pode-se definir um agregado molecular como um conjunto de unidades estruturais básicas, os monómeros, ligadas entre si por ligações não covalentes. Essas unidades básicas podem ser iguais ou diferentes, originando respectivamente agregados homogêneos ou heterogêneos. As principais interações não covalentes e intermoleculares responsáveis pela formação de agregados, são ligações por pontes de hidrogénio e interações electrostáticas, Van der Waals,  $\pi$ - $\pi$  e de coordenação.

Este conceito, bastante actual e dinâmico, surge como uma importante alternativa à síntese de oligómeros via ligação covalente<sup>2,3,4</sup> e tem conquistado um grande protagonismo em áreas como a da Química, Física e Materiais, principalmente no desenvolvimento de vários dispositivos nano-electrónicos, sensores e sistemas fotoquímicos para a conversão de energia. De facto, a estratégia baseada na auto-agregação de unidades estruturais simples oferece algumas vantagens face a metodologias sintéticas que envolvem o acoplamento clássico covalente: i) os métodos de preparação são mais simples e menos dispendiosos, na medida em que são eliminadas as reacções de acoplamento e os processos cromatográficos envolvidos na purificação; ii) é um processo considerado mais “amigo do ambiente”, na medida em que são usadas menores quantidades de solventes orgânicos e se recorre, em muitos casos, ao uso da

água como meio de preparação; iii) estes sistemas oferecem muitas vezes a possibilidade de “auto-reparação”, ou seja, têm a capacidade de se auto-reorganizar, na eventualidade de perda ou dano das suas unidades estruturais, sem perda das suas propriedades.

A formação de agregados moleculares com geometrias bem definidas foi referida pela primeira vez em 1936 por Jelley<sup>5</sup> e Sheibe<sup>6</sup> em moléculas de cianina. Desde então, vários autores alargaram estes estudos a diferentes tipos de moléculas, das quais xantenos,<sup>7</sup> perilenos e os macrociclos tetrapirrólicos<sup>8,9</sup> têm sido as mais estudadas.

Em particular, as semelhanças estruturais entre porfirinas e clorofilas e a importante participação das clorofilas na fotossíntese está na origem do elevado interesse no estudo do perfil de agregação destes macrociclos. A formação de agregados com geometrias bem definidas envolvendo porfirinas está estreitamente relacionada com a sua estrutura, elevada estabilidade e facilidade de funcionalização. A estrutura planar do sistema aromático rico em electrões  $\pi$  é uma plataforma versátil para a formação de agregados segundo interacções  $\pi$ - $\pi$ . Por outro lado, a facilidade de funcionalização deste tipo de macrociclos, já bem estabelecida na literatura, permite introduzir grupos substituintes que facilitam a agregação, como por exemplo iões metálicos na cavidade do macrociclo ou grupos neutros ou carregados nas posições *meso*- e  $\beta$ -pirrólicas.

Os fenómenos de agregação de porfirinas são conhecidos desde os trabalhos de Alexander, nos finais da década de 30 do século XX.<sup>10</sup> Os exemplos clássicos de agregados porfirínicos descrevem o arranjo geométrico entre moléculas vizinhas como sendo co-facial, os agregados H, ou colinear, os agregados J (Figura 3). Para uma fácil visualização, este tipo de organização surge inúmeras vezes, na literatura, associado um empilhamento de moedas, para o primeiro caso, ou a um baralho de cartas estendido no segundo.

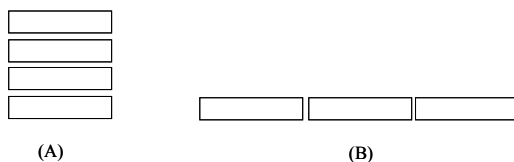


Figura 3- Geometria dos agregados H e J.

A enorme relevância desta área encontra-se bem patente no vasto número de estruturas estudadas e de publicações nesta matéria. São conhecidos exemplos de agregados em porfirinas contendo diferentes tipo/número de substituintes (aniónicos, catiónicos ou iões metálicos) em diferentes posições do macrociclo (cavidade central, posições *meso* e/ ou posições  $\beta$ -pirrólicas), mesmo a concentrações muito baixas. Em adição, a agregação pode ainda ocorrer em solução ou ser induzida em meios heterogêneos como micelas,<sup>27,30,11-13</sup> liposomas,<sup>14</sup> vesículas,<sup>15</sup> proteínas,<sup>16</sup> dendrímeros,<sup>17</sup> monocamadas ou filmes de Langmuir-Blodgett.<sup>18,19</sup> Neste capítulo será dada especial atenção a *meso*-tetra-arilporfirinas, pelo simples facto das porfirinas estudadas serem também deste tipo.

Na Figura 4, encontram-se representadas algumas estruturas de *meso*-tetra-arilporfirinas que têm sido consideradas como unidades monoméricas de sistemas supramoleculares, destacando-se a *meso*-tetraquis-(*p*-sulfonatofenil)porfirina (TSPP), pelo número e relevância de trabalhos publicados.

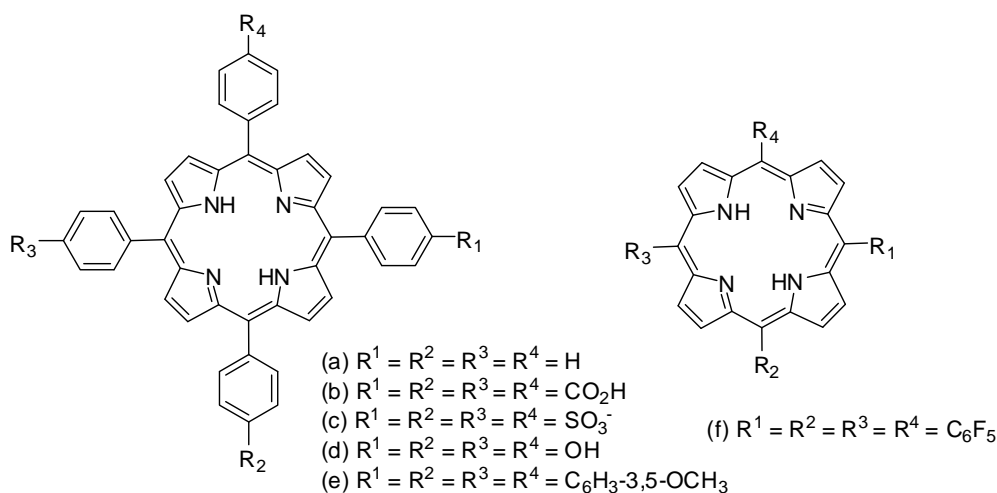


Figura 4- Estruturas de algumas porfirinas descritas na literatura como unidades monoméricas de agregados moleculares (a) 5,10,15,20-tetrafenilporfirina;<sup>20</sup> (b) 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina;<sup>21,22,23</sup> (c) 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirina;<sup>16,24-36</sup> (d) 5,10,15,20-tetraquis(4-hidroxifenil)porfirina;<sup>37</sup> (e) 5,10,15,20-tetraquis(3,5-dimetoxifenil)porfirina;<sup>38</sup> (f) 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina.



De seguida, referenciam-se alguns desses trabalhos que, pelas suas características inovadoras, marcaram o perfil de auto-agregação da **TSPP** em solução aquosa. A primeira evidência da formação de uma nova espécie desta porfirina surge no início dos anos 70 do século passado, pela análise do espectro de UV-vis de uma solução de **TSPP** a pH 2,5, onde são observadas duas novas bandas de absorção a 491 nm e a 706 nm.<sup>39,40</sup> Cerca de vinte anos mais tarde, Ribó *et al*,<sup>25</sup> observam novamente estas bandas de absorção e relacionam o seu aparecimento com o pH, concentração e força-iónica. Para concentrações mais elevadas, observam ainda uma nova banda de absorção a 422 nm. Tendo como base a teoria excitónica, os autores foram capazes de explicar a banda a 491 nm como resultante de uma interacção co-linear entre moléculas vizinhas e a banda a 422 nm, que surge apenas com o aumento da concentração, como uma interacção co-facial entre os agregados formados anteriormente. A formação de um empacotamento colinear altamente organizado de moléculas, o agregado J, a valores de pH inferiores a 2,5 é justificada estruturalmente por Ohno, Rubires e Ribó.<sup>24,25,28</sup> Esta porfirina tem a característica peculiar de, a pH inferior a 5, assumir uma forma “zwitteriónica”, com os nitrogénios de tipo pirrolenina no interior da cavidade do macrociclo carregados positivamente, e os quatro grupos sulfonato  $\text{SO}_3^-$ , na periferia do anel, carregados negativamente. Esta forma, introduz alterações significativas na estrutura do macrociclo: o anel porfirínico, que aloja agora duas cargas positivas na sua cavidade, fica deformado face à sua forma não protonada, e os dois hidrogénios do grupo NH deslocam-se em direcções opostas face ao plano médio da porfirina. Por outro lado, os anéis fenilo sofrem uma rotação comparativamente à forma não protonada, forçando o macrociclo a adoptar uma conformação quase planar. Estas alterações estruturais facilitam as interacções electrostáticas intermoleculares entre os grupos sulfonato e os nitrogénios de tipo pirrolenina carregados positivamente, estabilizando a estrutura do agregado (Figura 5).

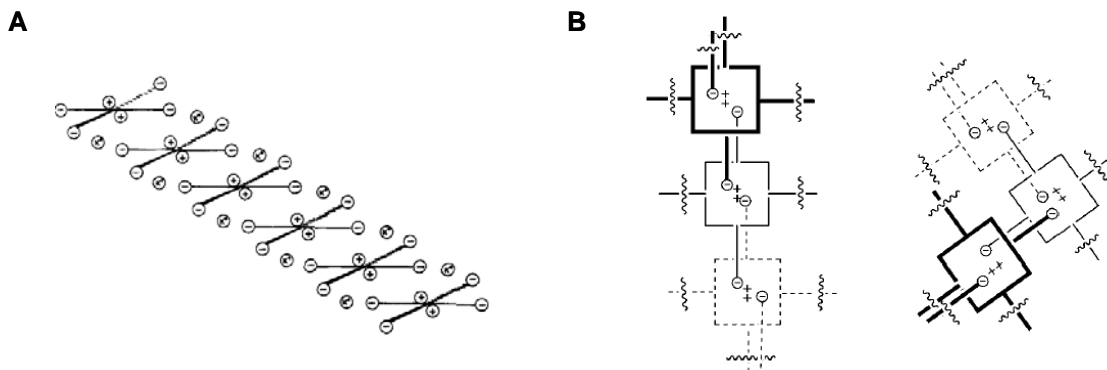


Figura 5- Modelos estruturais propostos para os agregados J da forma dicatiónica da TSPP:  $\oplus$  -nitrogénios de tipo pirrolenina do núcleo porfirínico ;  $\ominus$  - grupos  $\text{SO}_3^-$  na periferia do anel (A) referência 27 (B) referência 28.

A partir da década de 90, as técnicas espectroscópicas de dispersão de luz como SAXS (do inglês *small-angle X-ray scattering*),<sup>41</sup> ELS (do inglês *elastic light scattering*),<sup>35</sup> DLS (do inglês *dynamic light scattering*)<sup>35,42</sup> e RLS (do inglês *resonance light scattering*)<sup>43</sup> têm sido bastante usadas na caracterização desses agregados, tendo detectado estruturas cilíndricas com  $\sim 10^4$  moléculas ao longo do eixo principal e cerca de 20 moléculas de diâmetro.

A 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfírina (TCPP) é uma outra *meso*-tetra- arilporfírina que tem sido uma plataforma bastante promissora para estudos de auto-agregação. A presença de substituintes facilmente ionizáveis, permite obter as duas formas, catiónica e aniónica, mediante variação de pH. A valores de pH inferiores a 5, os nitrogénios de tipo pirrolenina são protonados e o macrociclo assume uma forma dicatiónica. A valores de pH mais elevados, o núcleo porfirínico está na forma neutra, mas os substituintes *meso*-carboxifenilo estão presentes na forma de carboxilatos ( $5 < \text{pKa} < 6,6$ )<sup>44,45</sup> e o macrociclo assume então a sua forma aniónica.

O primeiro grupo a descrever a participação desta porfírina em processos de auto-agregação foi o de Pasternack *et al* em 1971<sup>40</sup> quando referiram desvios significativos à lei de Beer-Lambert em soluções aquosas desta porfírina a valores de pH 7,5, e os atribuíram à formação de dímeros. Verificaram que esses desvios são também uma função da concentração

e da força iônica da solução. Mais recentemente, Clarke *et al*<sup>45</sup> observaram a formação de complexos de **TCPP** com viologêneos e formação de dímeros em solução neutra.

Só três décadas depois dos estudos iniciais de Pasternack, no ano de 2002, Gong *et al*<sup>46</sup> publicaram a síntese e caracterização por DLS de nanopartículas com diâmetros entre 20 e 200 nm. A comparação dos espectros de UV-vis obtidos para a porfirina na sua forma monomérica e para as nanopartículas preparadas em água, evidenciou um desdobramento da banda Soret em duas componentes, uma para o vermelho e outra para o azul, sugerindo a contribuição de ambas os tipos de interação (J e H) na formação das nanopartículas. Em adição, as bandas Q das nanopartículas sofrem um desvio também para maiores comprimentos de onda, mantendo o perfil *etio*.

Também em 2002, Choi *et al*<sup>22</sup> referem pela primeira vez, a formação de agregados de geometrias definidas, com esta porfirina em meio ácido e na presença de álcool polivinílico (PVA). Anteriormente, vários autores referem a precipitação desta porfirina a baixos valores de pH, pelo que os estudos de agregação eram efectuados a pH>5. O uso de PVA como estabilizante permitiu avaliar o perfil de agregação desta porfirina a valores de pH inferiores a este valor. Neste estudo, os autores obtiveram agregados estáveis a valores de pH<1, e descreveram a influência do contra-íão no tipo de agregado formado: na presença de ácido nítrico, detectaram por espectroscopia de UV-vis, a presença de duas bandas de absorção a 406 nm e a 467 nm, desviadas para, respectivamente, a zona do azul e do vermelho do espectro electromagnético, face à absorção da espécie monomérica, que atribuíram à presença de agregados J e H. No entanto, a presença de ácido clorídrico, favorece a formação de apenas uma banda de absorção, larga e desviada para o azul, que atribuíram à formação de agregados H. Em ambos os casos, a agregação é favorecida pelo aumento da força iônica. A valores de pH entre 1 e 4,5, os autores observaram dimerização a qual é, desta feita, independente do contra-íão.

Já em 2005, Doan *et al*,<sup>47</sup> numa clara continuação do trabalho de Choi, comprovam por AFM que a morfologia dos agregados da **TCPP** em HCl e em HNO<sub>3</sub>, obtidos a pH inferiores a 1, é significativamente diferente: a agregação em HNO<sub>3</sub> favorece a formação de estruturas cilíndricas com poucos µm de comprimento e 3-4 nm de diâmetro enquanto a presença de HCl

favorece a formação de anéis circulares com diâmetros compreendidos no intervalo 200-2000 nm.

#### **4.3. TÉCNICAS FUNDAMENTAIS DE ESPECTROSCOPIA ÓPTICA NA DETECÇÃO DE AGREGADOS MOLECULARES**

Tal como foi referido anteriormente, a detecção e a avaliação da morfologia dos agregados porfirínicos formados durante a realização deste estudo, foi feita com recurso a técnicas de absorção, emissão de fluorescência, FLIM, CD e RLS. Neste sub-capítulo são referidos alguns conceitos de fundamentais de espectroscopia óptica úteis para a discussão dos resultados experimentais obtidos.

##### ***4.3.1- Espectroscopia de UV-vis***

A espectroscopia de UV-vis é uma das técnicas espectroscópicas mais informativas nos estudos de agregação molecular de sistemas porfirínicos. De facto, a forma dos espectros de absorção é bastante sensível à presença destes sistemas e permite inferir acerca da geometria do agregado formado e estimar o número de moléculas envolvidas.

As porfirinas são compostos aromáticos com elevado grau de conjugação e apresentam por isso espectros de absorção característicos: a banda mais intensa de todo o espectro surge por volta dos 400 nm ( $\epsilon \sim 10^5$  M) e é denominada de banda Soret (ou banda B). Adicionalmente, quatro bandas de menor intensidade, as bandas Q, surgem na região do espectro electromagnético de menor energia, entre 500 e 650 nm, e apresentam absortividades cerca de 30 a 50 vezes inferiores.<sup>48</sup>

A banda Soret deve a sua origem a transições  $\pi\text{-}\pi^*$  do estado fundamental  $S_0$  para o segundo estado excitado  $S_2$ . Já as bandas Q são originadas pelo mesmo tipo de transições mas, desta vez do estado fundamental  $S_0$  para o primeiro estado excitado  $S_1$ . A simetria da molécula é um dos factores que causa diferenças significativas na forma dos espectros de absorção.

Relativamente a estados de simetria, e para porfirinas na sua forma monomérica, consideram-se dois casos distintos: as porfirinas com simetria  $D_{4h}$ , que englobam os complexos metálicos e formas dicatiónicas (resultantes da protonação dos nitrogénios de tipo pirrolenina) e as porfirinas com simetria  $D_{2h}$ , que englobam porfirinas de base livre.

Os espectros de absorção de porfirinas com simetria  $D_{4h}$  apresentam, além da banda Soret, duas bandas Q: a banda Q(0,0), de menor energia, corresponde à excitação de um electrão do estado fundamental para o estado excitado de menor energia e a banda Q(1,0) de maior energia inclui um modo de excitação vibracional. Nas porfirinas com simetria  $D_{2h}$ , ocorre um desdobramento das bandas Q que é atribuído ao levantamento da degenerescência desta transição devido à quebra de simetria pelo protão do núcleo central da molécula de porfirina: a transição  $Q_x$ , representa a transição que é polarizada segundo o eixo que une os átomos de H do núcleo central, e a transição  $Q_y$ , corresponde à transição com uma polarização perpendicular à anterior. A cada uma destas transições correspondem os termos vibrónicos (0,0) e (1,0). Resta referir que as duas bandas que surgem no espectro a maiores comprimentos de onda correspondem aos termos vibrónicos (0,0) e (1,0) da transição  $Q_x$  e as restantes aos termos vibrónicos (0,0) e (1,0) da transição  $Q_y$ .

Em 1959, surge o primeiro modelo teórico que explica com sucesso a forma dos espectros de absorção das porfirinas com grau de simetria  $D_{4h}$  e o efeito dos substituintes nestes espectros. Este modelo ficou conhecido como o modelo das quatro orbitais de Martin Gouterman, e os seus trabalhos devem ser consultados sempre que seja requerida uma explicação mais teórica e menos qualitativa dos espectros de absorção.<sup>49, 50</sup>

A espectroscopia de uma molécula de porfirina num agregado molecular é bastante perturbada pela interacção que ocorre entre moléculas vizinhas; os monómeros estão dispostos de tal forma que os respectivos momentos dipolar de transição podem interagir fortemente causando alterações significativas nos espectros de UV-visível tanto ao nível dos comprimentos de onda máximos de absorção como ao nível dos coeficientes de extinção molar, sendo por vezes também observados desvios à lei de Beer.

A primeira explicação teórica a estas alterações surge em 1965 pela mão de Kasha e colaboradores.<sup>51</sup> Esta teoria, que se apoia na aproximação do dipolo pontual considerando apenas as interacções electrostáticas dos dipolos de transição das moléculas do agregado,

prevê a existência de duas situações limite: i) quando o ângulo  $\theta$  entre os momentos de transição e a linha que une os centros das moléculas é zero as moléculas que constituem os agregados estão alinhadas de forma colinear - agregados J. ii) quando o ângulo  $\theta$  entre os momentos de transição e a linha que une os centros das moléculas é  $\theta = 90^\circ$ , as moléculas estão alinhadas em planos dispostos paralelamente - agregados H.

A Figura 6 considera os diagramas de energia dos estados excitónicos de dois exemplos clássicos na literatura de agregados diméricos segundo geometrias H e J.

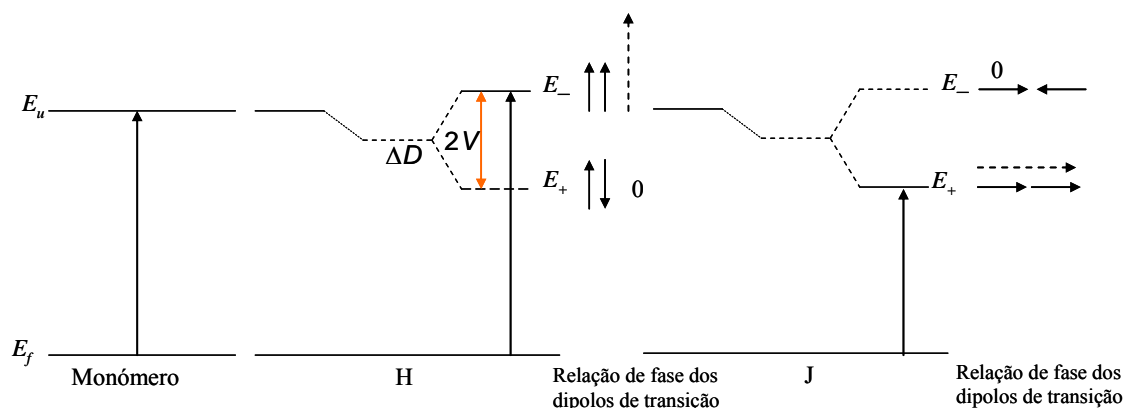


Figura 6 - Diagrama de energia dos estados excitónicos agregados diméricos segundo geometrias H e J.

A perturbação introduzida pelo fenómeno de agregação resulta num desdobramento de energias do estado fundamental do agregado e a energia do respectivo estado excitado, que pode ser quantificada através da equação (1):

$$\Delta E_{\pm} = \Delta E_0 + \Delta D \pm V \quad (1)$$

Nesta equação,  $\Delta E_0$  representa a diferença energética entre os estados fundamental e excitado no monómero,  $\Delta D$  é a diferença entre os termos de Van der Waals dos estados excitado e fundamental  $V$  representa o desdobramento da banda excitónica. No primeiro caso, o dímero H, os dipolos de transição estão alinhados paralelamente, no mesmo sentido ou em sentidos opostos, e descrevem um ângulo de  $90^\circ$  com o eixo que une os centros dos dois

monómeros. Quando os dipolos de transição estão dispostos em sentidos contrários, a interacção electrostática é favorecida, correspondendo a um estado de menor energia. No entanto, a resultante do momento de transição é nula, pelo que esta transição é opticamente proibida por excitação directa. Já no caso em que os dipolos de transição estão alinhados no mesmo sentido, ocorre um estado de maior energia, cuja transição já é permitida. O resultado é um desvio hipsocrómico da transição do agregado face à espécie monomérica. Este estado está também associado a uma diminuição do rendimento quântico de fluorescência, devido à proibição de transição do estado excitado de menor energia para o estado fundamental. Pode também ocorrer nestes casos um aumento do rendimento quântico de fosforescência, uma vez que devido ao desdobramento excitónico das bandas do agregado a diferença de energia para o estado tripleto é reduzida.<sup>51</sup>

No caso do dímero J, os dipolos de transição estão alinhados de uma forma colinear, também no mesmo sentido ou em sentidos opostos. Neste caso, a interacção electrostática é favorecida quando os dipolos estão alinhados no mesmo sentido, correspondendo portanto ao estado de menor energia. Esta transição é então permitida, e o resultado óptico traduz-se num desvio batocrómico das bandas de absorção e numa diminuição do tempos de vida de fluorescência do agregado.

Apesar da teoria prever a existência destes agregados puros, a sua ocorrência é relativamente rara.

Outros casos, como o de agregados lineares com geometrias intermédias (os dipolos de transição descrevem um ângulo  $\alpha$  entre eles e um ângulo  $\theta$  entre eles e o eixo que une os seus centros), ou agregados circulares, encontram-se também explicados na literatura com base na teoria excitónica.<sup>51</sup>

Apesar de ainda não ser possível determinar com exactidão o número de moléculas envolvidas na estrutura de um agregado, a espectroscopia UV-vis permite estimar um valor N a partir da largura das bandas e dos desvios observados.<sup>52, 53</sup>

i) considerando os desvios observados são válidas as seguintes expressões:

$$(N-1)/N = \Delta\nu_N / \Delta\nu_\infty, \text{ para agregados cíclicos} \quad (2)$$

$$\cos[\pi/(N+1)] = \Delta\nu_N / \Delta\nu_\infty, \text{ para geometrias lineares} \quad (3)$$

ii) considerando a largura das bandas de absorção, a largura a meia altura da banda do agregado é uma função do seu tamanho  $N$ , de acordo com a expressão:

$$\Delta\nu_{1/2}(J) / \Delta\nu_{1/2}(M) = N^{-1/2} \quad (4)$$

onde  $\Delta\nu_{1/2}(J) / \Delta\nu_{1/2}(M)$  é a razão das larguras de banda a meia altura do agregado e da espécie monomérica, respectivamente.

#### **4.3.2. Emissão de fluorescência**

Quando uma molécula absorve radiação electromagnética, ela é promovida a um dos estados excitados de maior energia. Na Figura 7 é apresentado um diagrama de níveis de energia ilustrativo do seu percurso após absorção de radiação. Basicamente, quando uma molécula absorve um fóton e um dos electrões é promovido para uma orbital de maior energia ele poderá ocupar, desde que possua energia suficiente, qualquer um dos estados excitados singuleto  $S_n$  (processo I). Quando o estado singuleto ocupado corresponde a  $n > 1$ , podem ocorrer processos de conversão interna que o conduzem ao estado excitado singuleto de menor energia  $S_1$  (processo II).<sup>54</sup> Os processos de decaimento energético de  $S_1$  para  $S_0$  podem ocorrer com emissão de radiação (processo radiativo) ou com perda de energia sob a forma de calor (processo térmico). O primeiro é designado por fluorescência (processo III), e ocorre entre dois estados de igual multiplicidade. Neste caso, o comprimento de onda da radiação emitida é superior ao comprimento de onda da radiação absorvida, uma vez que a molécula ao retomar o estado fundamental poderá ocupar níveis de energia vibracionais e rotacionais superiores aos ocupados previamente à absorção de radiação.



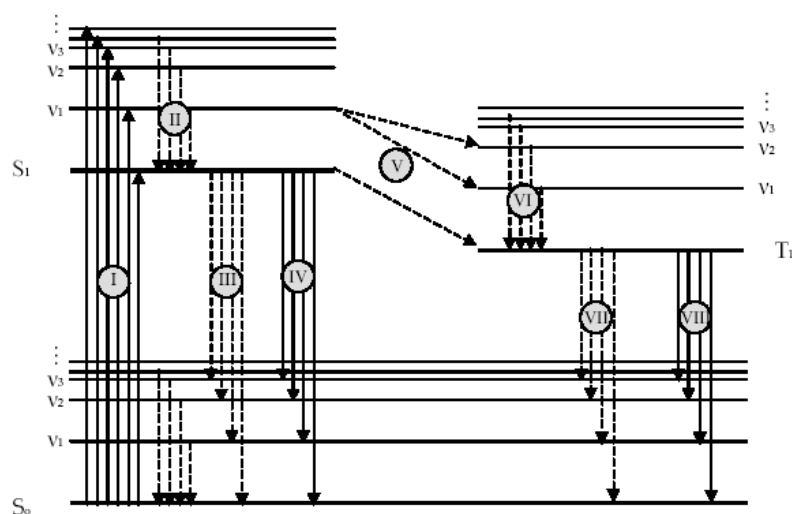


Figura 7- Diagrama de Jablonski modificado.

No processo térmico (processo IV), o calor emitido corresponde à diferença de energia entre o nível ocupado no estado excitado e o nível final no estado fundamental. Por outro lado, uma molécula no seu estado excitado singuleto pode seguir a via de conversão de intersistemas para o estado excitado tripleto de menor energia (processo V). De forma similar ao decaimento do estado singuleto excitado para o estado fundamental, a perda energética com origem no estado excitado tripleto, pode ser acompanhada por perda de energia por emissão de radiação (fosforescência-processo VII) ou sob a forma de calor (processo VIII). No processo de fosforescência, o comprimento de onda da radiação emitida é muito superior ao comprimento de onda da radiação absorvida e ao comprimento de onda da radiação emitida por fluorescência. Este facto é facilmente justificado com base nas diferenças energéticas entre os três estados supra mencionados: a diferença de energia entre o estado excitado tripleto e o estado fundamental singuleto é inferior à diferença de energia entre o estado excitado singuleto e o estado fundamental singuleto.

Relativamente à forma do espectro, as porfirinas apresentam bandas típicas de fluorescência com dois picos emissivos  $Q(0,0)$  e  $Q(0,1)$  e seguem a regra do espelho relativamente às bandas de absorção  $Q(0,0)$  e  $Q(0,1)$ . O rendimento quântico das porfirinas, em geral não é elevado e diminui para as formas complexadas devido a um efeito interno do átomo pesado que promove a conversão intersistemas. Nos agregados moleculares, a

proximidade dos cromóforos também promove decaimentos não radiativos resultando em rendimentos quânticos de fluorescência inferiores aos das formas monoméricas, e por vezes até nulos (ver secção 2.1.1).

#### **4.3.3- Microscopia de tempos de vida de fluorescência (FLIM)**

A técnica de FLIM é, tal como o nome indica, uma técnica analítica que permite obter uma imagem com base no tempo de vida de uma espécie, encontrando aplicabilidade na localização de espécies de interesse. O princípio básico desta técnica encontra-se bem descrito por Lakowicz.<sup>55</sup> Experimentalmente, a intensidade de fluorescência de uma imagem é seguida no tempo e no espaço. A análise desta imagem é feita recorrendo a um modelo exponencial que permite ler os tempos de decaimento de fluorescência. Como o processo de agregação causa uma diminuição acentuada dos tempos de vida de fluorescência, esta técnica permite obter imagens diferentes para as formas monomérica e agregada e visualizar a posição de cada uma destas formas no espaço. A análise microscópica da imagem obtida permite assim determinar a morfologia e o tamanho dos agregados formados.<sup>56</sup>

#### **4.3.4- RLS**

Data de 1993, a primeira publicação que reporta a utilização da técnica de RLS na detecção de agregados moleculares.<sup>57</sup> Desde então, esta técnica é bastante usada na detecção e caracterização de agregados moleculares que alia com sucesso elevadas selectividade e sensibilidade à simplicidade de execução. Esta técnica baseia-se na teoria de dispersão da luz por uma partícula. De uma forma bastante simplista, quando a luz incide numa solução contendo agregados moleculares uma fracção é absorvida e a outra é dispersa em todas as direcções. A razão entre a energia absorvida e a energia incidente é conhecida como secção eficaz de absorção ( $C_{abs}$ ) e a razão entre a energia espalhada (dispersa) em todas as direcções e a energia incidente é conhecida como a secção eficaz de dispersão ( $C_{sca}$ ). Considerando ideal o dipolo induzido pela incidência de radiação electromagnética, estas duas grandezas podem ser expressas em função da polarizabilidade:

$$C_{\text{abs}} = k_m \alpha_i \quad (5)$$

$$C_{\text{sca}} = \frac{k_m^4}{6\pi} |\alpha|^2 = \frac{k_m^4}{6\pi} (\alpha_r^2 + \alpha_i^2) \quad (6)$$

onde  $k_m$  representa o vector de onda da luz no solvente ( $k_m = 2\pi/\lambda_m$ ) e  $\alpha_i$  e  $\alpha_r$  são as partes reais e imaginárias da polarizabilidade dos agregados.

A absorção pode ser definida por:

$$A = 2.3^{-1} (N/V) C_{\text{abs}} L \quad (7)$$

onde  $(N/V)$  é o número de agregados por volume e  $L$  é a espessura da amostra (percurso óptico)

Como a banda de absorção ocorre a um comprimento de onda onde  $\alpha_i$  assume um valor máximo, nessa zona  $|\alpha|^2$  assume também um valor máximo, ocorrendo um aumento da intensidade de espalhamento (dispersão) de luz na proximidade do comprimento de onda onde a espécie agregada apresenta uma transição electrónica devido à absorção, que é mais significativo na presença de um elevado acoplamento excitónico entre cromóforos. Esta dependência do comprimento de onda é determinante para a selectividade desta técnica, permitindo a detecção selectiva dos agregados de interesse, mesmo em sistemas mais complexos.

Ainda a referir que a absorção varia directamente com a polarizabilidade e esta directamente com o volume do agregado. Por sua vez, a dispersão (espalhamento) varia directamente como o quadrado da polarizabilidade e aumenta segundo o mesmo factor, com o aumento da agregação. Como consequência, a técnica de RLS é bastante sensível na detecção de agregados moleculares, mesmo a baixas concentrações.

#### 4.3.5. Espectroscopia de dicroísmo circular (CD)

Quando uma molécula é opticamente activa, interage de forma diferente com as duas componentes (sentido horário e anti-horário) da luz polarizada circularmente, e a radiação resultante é elípticamente polarizada. O sinal de dicroísmo circular, traduz a absorção diferencial entre as duas componentes circularmente polarizadas, por cromóforos quirais ou sujeitos a um ambiente quiral, medida através do ângulo  $\theta$ , a elipticidade ( $\theta = \tan^{-1}(b/a)$  onde  $b$  e  $a$  representam, respectivamente, os eixos menor e maior da elipse resultante).<sup>58</sup>

O CD encontra uma enorme aplicabilidade em todas as áreas que envolvem moléculas quirais como proteínas, DNA, etc. As porfirinas em estudo não são moléculas quirais. No entanto, quando sujeitas a determinadas condições, interagem entre si de forma peculiar e não aleatória, formando agregados definidos que descrevem uma “estrutura secundária”. Estas estruturas que contêm formas regulares mais ou menos estruturadas interagem de modo particular com a radiação polarizada no sentido horário e com a radiação polarizada no sentido anti-horário. A aplicação da espectroscopia de CD nos estudos de agregação molecular não é de todo informativa acerca da posição exacta de uma molécula na estrutura secundária ou do tipo de interacção que ocorre entre duas moléculas vizinhas do arranjo supramolecular. É no entanto bastante útil na detecção de arranjos supramoleculares que apresentem quiralidade e na detecção de mudanças da sua conformação, induzidas, por exemplo, por alterações das características do meio circundante.

#### 4.4- SÍNTESE DE MESO-(*p*-CARBOXIFENIL)PORFIRINAS

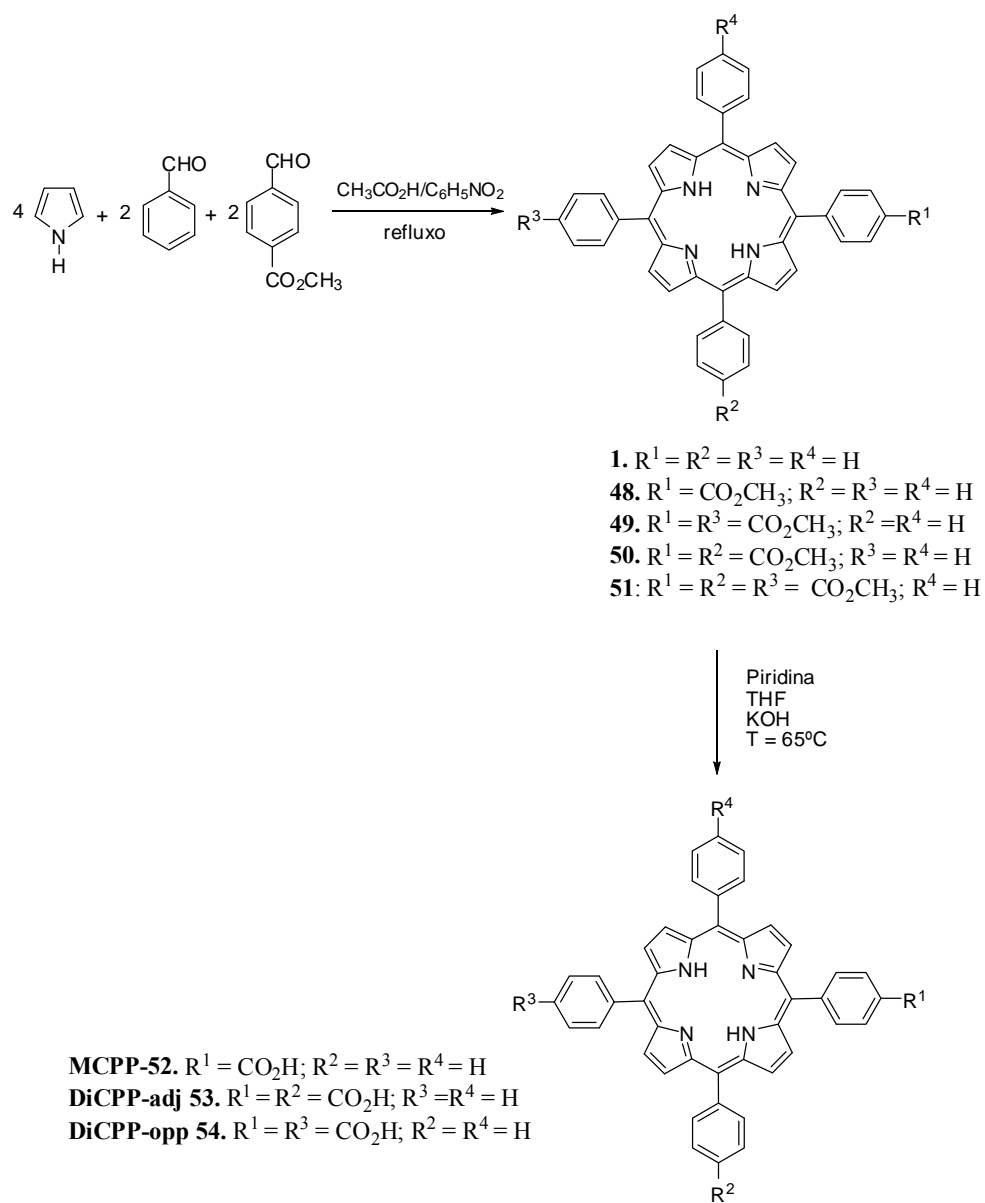
O método usado para a preparação das porfirinas **MCPP-52**, **DiCPP-adj 53** e **DiCPP-opp 54**, usadas nos estudos de agregação, foi o método descrito por Gonsalves,<sup>59</sup> e envolveu a condensação de pirrol, de benzaldeído e de 4-formilbenzoato de metilo numa mistura de ácido acético e de nitrobenzeno a refluxo e durante uma hora (**Esquema 1**). Com o objectivo de favorecer a formação das porfirinas dissustituídas, o pirrol e os aldeídos foram usados nas proporções 4:2:2. A referir que a síntese das porfirinas pretendidas poderia ter sido efectuada

directamente a partir da condensação de pirrol, benzaldeído e de ácido 4-formilbenzóico. Contudo, as porfirinas com grupos carboxílicos são também conhecidas pela sua polaridade, o que dificulta bastante o processo de separação.

Após uma hora de reacção, procedeu-se à remoção dos solventes por destilação a pressão reduzida. O resíduo obtido foi recuperado em diclorometano e foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna, usando tolueno como eluente. Este procedimento levou à separação de várias fracções. A primeira fracção foi identificada como sendo constituída pela porfirina **TPP**, a segunda fracção foi identificada como contendo a porfirina **48** e a terceira fracção como a única que contém porfirinas dissustituídas **49** e **50**. Esta fracção foi então posteriormente purificada por cromatografia em camada fina preparativa, usando como eluente uma mistura de diclorometano/tolueno (1:1). Segundo este procedimento foram separados dois compostos. O composto menos polar, que é também o menos abundante foi identificado por espectrometria de massa em MALDI e por RMN de  $^1\text{H}$  como o derivado **49** e o composto mais polar e também mais abundante foi identificado como o derivado **50**.

Tendo como objectivo preparar porfirinas com grupos ácidos carboxílicos, efectuou-se de seguida a hidrólise alcalina dos grupos éster (Esquema 1). Assim, a uma solução da porfirina **48** em THF e piridina, foi adicionada uma mistura de hidróxido de potássio em metanol, mantendo-se a reacção a refluxo até se verificar o consumo total da porfirina de partida. O mesmo procedimento foi adoptado para as porfirinas **49** e **50**. Após os procedimentos usuais de neutralização e de extracção, as porfirinas **MCPP-52**, **DiCPP-adj 53** e **DiCPP-opp 54** foram obtidas puras após cristalização numa mistura de diclorometano/éter de petróleo.

Os derivados obtidos foram caracterizados estruturalmente por RMN de  $^1\text{H}$ , espectrometria de massa em MALDI e UV-vis (parte experimental). Os espectros de RMN dos dois isómeros **DiCPP-adj 53** e **DiCPP-opp 54** são bastante semelhantes entre si (ver parte experimental). No entanto, considerando a polaridade de cada um dos compostos, é possível prever qual a estrutura de cada um dos derivados: o derivado **DiCPP-opp 54** tem dois grupos carboxílicos em posições opostas e duas simetrias, logo vai ter um momento dipolar nulo, pelo que deverá apresentar um menor  $R_f$ . O derivado **DiCPP-adj 53**, tem dois grupos carboxílicos adjacentes e uma só simetria, logo vai ter um momento dipolar diferente de zero.



Esquema 1

#### 4.5- ESTUDOS DE AGREGAÇÃO EM SOLUÇÃO

Para estudar o perfil de agregação de *meso*-(4-carboxifenil)porfirinas, foram preparadas soluções aquosas das porfirinas **MCPP-52**, **DiCPP-adj 53** e **DiCPP-opp 54** a valores de pH entre 0,8 e 12, a partir da diluição de soluções stock previamente preparadas em solventes orgânicos (ver parte experimental). Estas soluções foram mantidas num banho de água a 40°C durante uma hora e foram posteriormente analisadas por técnicas de espectroscopia de UV-vis, fluorescência de estado estacionário, RLS e CD. Dada a diversidade de técnicas usadas e o diferente comportamento observado para cada uma das porfirinas testadas, os resultados obtidos para cada uma das porfirinas são apresentados em subcapítulos diferenciados. Dentro de cada subcapítulo são ainda distinguidas três zonas de pH distintas, para as quais são discutidos em primeiro lugar os resultados obtidos por espectroscopia de UV-vis e de fluorescência, seguidos dos resultados obtidos por RLS e CD. Por último apresentam-se as imagens de FLIM obtidas apenas para as porfirinas dissubstituídas **DiCPP-adj 53** e **DiCPP-opp 54**.

##### 4.5.1- Espectros de absorção das formas monoméricas

Sendo conhecido que variações de pH produzem alterações significativas no espectro de UV-vis das porfirinas na sua forma monomérica, torna-se pertinente clarificar, em primeiro lugar, o espectro de absorção das espécies monoméricas. Na Tabela 1 apresentam-se os valores dos máximos de absorção das porfirinas **MCPP-52**, **DiCPP-adj 53** e **DiCPP-opp 54** nas suas formas monoméricas base livre e dicatiónica. Os espectros das formas livres foram obtidos a partir de soluções de porfirina em solventes orgânicos, a uma concentração de 5 µM. Foi escolhido o clorofórmio para a **MCPP-52** (Figura 1) e o DMSO para os isómeros **DiCPP-adj 53** e **DiCPP-opp 54** (Figura 1), por serem aqueles em que as porfirinas são totalmente solúveis. Estes espectros são, de acordo com o esperado, espectros de absorção típicos de porfirinas na sua forma monomérica: uma banda de maior intensidade por volta de 420 nm e quatro bandas Q na região dos 500-650 nm (Tabela 1). Por sua vez, os espectros de absorção da forma dicatiónica destas porfirinas foram obtidos mediante acidificação das soluções

preparadas anteriormente usando ácido clorídrico, até pH = 0,8: a protonação dos nitrogénios de tipo pirrolenina ocorre a valores de pH inferiores a 5, sendo que, a estes valores de pH os grupos substituintes *meso*-carboxifenilo estão na sua forma neutra, assumindo a porfirina uma carga global de +2. De acordo com o esperado para estas espécies, observa-se um deslocamento da banda Soret para valores de cerca de 450 nm, associada apenas a duas bandas Q entre 600-670 nm. Ainda a salientar que os valores obtidos são similares aos observados por Choi et al.<sup>21</sup> para a forma dicatiónica da **TCPP** em etanol/HCl (0,3M). Como não foram encontradas evidências da formação de agregados, os valores de 447 e 452 nm são aceites como os representativos das bandas Soret da forma dicatiónica monomérica destas porfirinas, em solvente orgânico.

Tabela 1- Máximos das bandas dos espectros de absorção das porfirinas **MCPP-52**, **DiCPP-adj 53**, **DiCPP-opp 54**, e **TCPP** a 5 µM, na forma base livre (CHCl<sub>3</sub>, DMSO e etanol) e na forma dicatiónica (CHCl<sub>3</sub>/HCl e DMSO/HCl a pH = 0,8 e Etanol/ HCl 0,3M).

Porfirina	Solvente	Absorção (nm)	
		Soret	Q
<b>MCPP-52</b>	CHCl <sub>3</sub>	420	515, 550, 591, 646
	CHCl <sub>3</sub> /HCl	447	615; 662
<b>DiCPP-adj 53</b>	DMSO	419	516; 550; 591; 647,5
	DMSO/HCl	452	615, 665
	H <sub>2</sub> O/HCl	434	598; 649
<b>DiCPP-opp 54</b>	DMSO	419,5	516; 550; 591; 647
	DMSO/HCl	452	615; 666
<b>TCPP</b>	Etanol <sup>a)</sup>	416	513; 545; 588; 644
	Etanol/HCl (0,3 M) <sup>a)</sup>	440	599; 651
	0,1 M HCl <sup>b)</sup>	430	602; 655

Valores retirados de: a) referência 22, b) referência 21



#### 4.5.2- Estudos de agregação com a porfirina 5,10-bis(4-carboxifenil)-15,20-difenilporfirina (DiCPP-adj 53)

##### 4.5.2.1. Discussão dos resultados obtidos a pH = 0,8

Tendo como base o trabalho publicado por Choi *et al*<sup>21</sup> onde é referida a formação de agregados J e H de TCPP, na presença de ácidos clorídrico e nítrico a valores de pH inferiores a 1, começou-se por estudar o comportamento da porfirina 5,10-bis(4-carboxifenil)-15,20-difenilporfirina (**DiCPP-adj 53**) na presença desses dois ácidos e a pH = 0,8. A Figura 8 mostra os espectros de absorção obtidos para este valor de pH, na presença dos ácidos seleccionados, usando concentrações de porfirina entre 0,25 e 5 µM.

Os resultados experimentais obtidos para a **DiCPP-adj 53** em HCl (Figura 8A), mostram que o aumento da concentração desta porfirina, no intervalo entre 0,25 e 5 µM, não se traduz em diferenças significativas na posição e na forma das bandas de absorção. Todos os espectros evidenciam a presença da banda Soret a 434 nm e de duas bandas a 598 e 649 nm, cuja intensidade aumenta linearmente com a concentração, obedecendo à lei de Beer-Lambert. Ainda há a referir que a forma dos espectros sugere a presença de uma espécie com simetria  $D_{4h}$ . Todos estes aspectos, acrescidos da comparação com os máximos de absorção das porfirinas TCPP e **DiCPP-adj 53** em solução aquosa de HCl (ver Tabela 1) suportam a possibilidade de estarmos na presença da espécie monomérica dicatiónica.

Como se pode observar na Figura 8B, o comportamento da **DiCPP-adj 53** é claramente diferente em soluções aquosas de ácido nítrico. Na presença deste ácido, observam-se alterações significativas na zona de absorção das bandas Soret e Q. A baixas concentrações (por exemplo 1 µM), o espectro de absorção mostra claramente a predominância de uma banda a 434 nm, atribuída à espécie dicatiónica monomérica (Tabela 1), e a contribuição de outras três bandas de intensidade significativamente inferior a 494 nm, 650 e 713 nm. Com o aumento da concentração, as bandas a 494 nm e 713 nm, aumentam consideravelmente, tornando-se a banda a 494 nm a dominante a 3, 4 e 5 µM. Nestas condições experimentais, esta porfirina apresenta um perfil de agregação típico de agregado J, denotado por bandas de absorção bem definidas e desviadas para a zona do vermelho do

espectro electromagnético: a banda Soret surge agora a um comprimento de onda de 494 nm e a nova banda Q, a 713 nm.

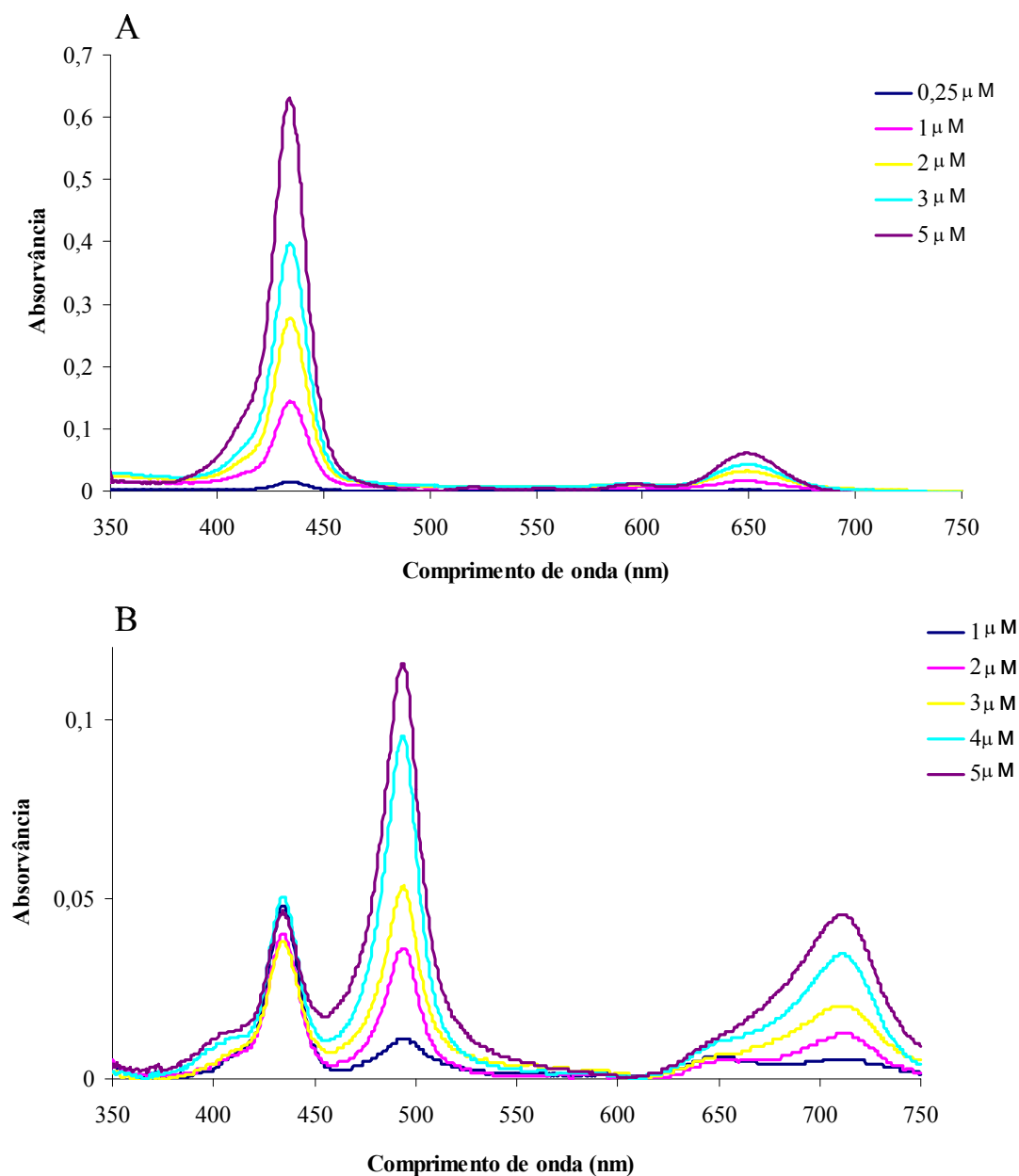


Figura 8 - Espectros de absorção da **DiCPP-adj 53**, a pH = 0,8 e a diferentes valores de concentração. Solução aquosa de (A) HCl; (B) HNO<sub>3</sub>.

No entanto, como consequência do aumento do fenómeno de deslocalização da excitação, era esperado um estreitamento da largura-a-meia-altura da banda Soret do agregado quando comparada com a largura-a-meia-altura da banda Soret da espécie monomérica dicatiónica. Contudo, este estreitamento não é observado, provavelmente devido à ocorrência de algum tipo de desordem estrutural por exemplo nos ângulos  $\alpha$  e  $\theta$  entre as unidades estruturais básicas do agregado. A hipótese da formação de um agregado de geometria definida do tipo J é também suportada pelos resultados obtidos por fluorescência de estado estacionário, RLS e CD, que irão ser discutidos em pormenor nas secções seguintes.

Um aspecto curioso que merece ser referido está relacionado com a variação da intensidade da banda a 434 nm em função da concentração: até 3  $\mu\text{M}$ , verifica-se uma diminuição da intensidade desta banda, acompanhada de um aumento da intensidade da banda a 494 nm, não sendo contudo observada a formação de um ponto isoesbético. Para concentrações superiores a este valor, esta tendência é contrariada, e verifica-se a recuperação da intensidade inicial da banda a 434 nm dicatiónica, e o aparecimento de um ombro a 400 nm. Com o objectivo de estabelecer as condições experimentais que permitam obter apenas as bandas características do agregado J, foram preparadas soluções mais concentradas de porfirina (10, 15 e 20  $\mu\text{M}$ ), que foram deixadas a estabilizar ou à temperatura ambiente durante 48 horas ou a 40°C durante 4 horas. Nestes casos, os espectros de absorção obtidos são bastante semelhantes aos anteriormente descritos apresentando também as bandas características da espécie dicatiónica monomérica, sugerindo que esta é provavelmente a unidade básica estrutural do agregado J.

Também os espectros de fluorescência obtidos a pH = 0,8 (Figura 9) suportam a hipótese de agregação apenas em ácido nítrico. Para o caso das soluções aquosas de **DiCPP-adj 53** em HCl, os espectros de emissão foram obtidos com excitação a 416 nm e a 443 nm. Estes espectros apresentam uma banda da emissão a 680 nm, não se observando alteração da forma ou dos máximos de emissão da banda de fluorescência quando se promove a excitação a diferentes comprimentos de onda. Estes resultados estão de acordo com os resultados anteriormente obtidos por UV-vis, reforçando a hipótese da espécie monomérica dicatiónica ser a única espécie presente em solução.

Os espectros de emissão da **DiCPP-adj 53** em solução aquosa de  $\text{HNO}_3$ , obtidos a comprimentos de onda de excitação de 416 nm e de 494 nm (banda Soret do agregado J), suportam, de acordo com os resultados obtidos por UV-vis, a formação do agregado J baseada em unidades estruturais da espécie dicatiónica. Seleccionando a excitação a 416 nm, é detectada uma componente emissiva a 678 nm, muito semelhante à obtida em HCl, revelando mais uma vez apenas a presença da espécie monomérica dicatiónica. Esta banda é ainda detectada seleccionando a excitação a 494 nm em soluções a 1  $\mu\text{M}$  e praticamente inexistente em soluções de concentração 5  $\mu\text{M}$ . Apesar do espectro de emissão depender do comprimento de onda de excitação, a contribuição do monómero dicatiónico é claramente superior à contribuição do agregado J, ocorrendo uma perda significativa de emissividade que sugere um rendimento quântico de fluorescência muito baixo para este agregado.

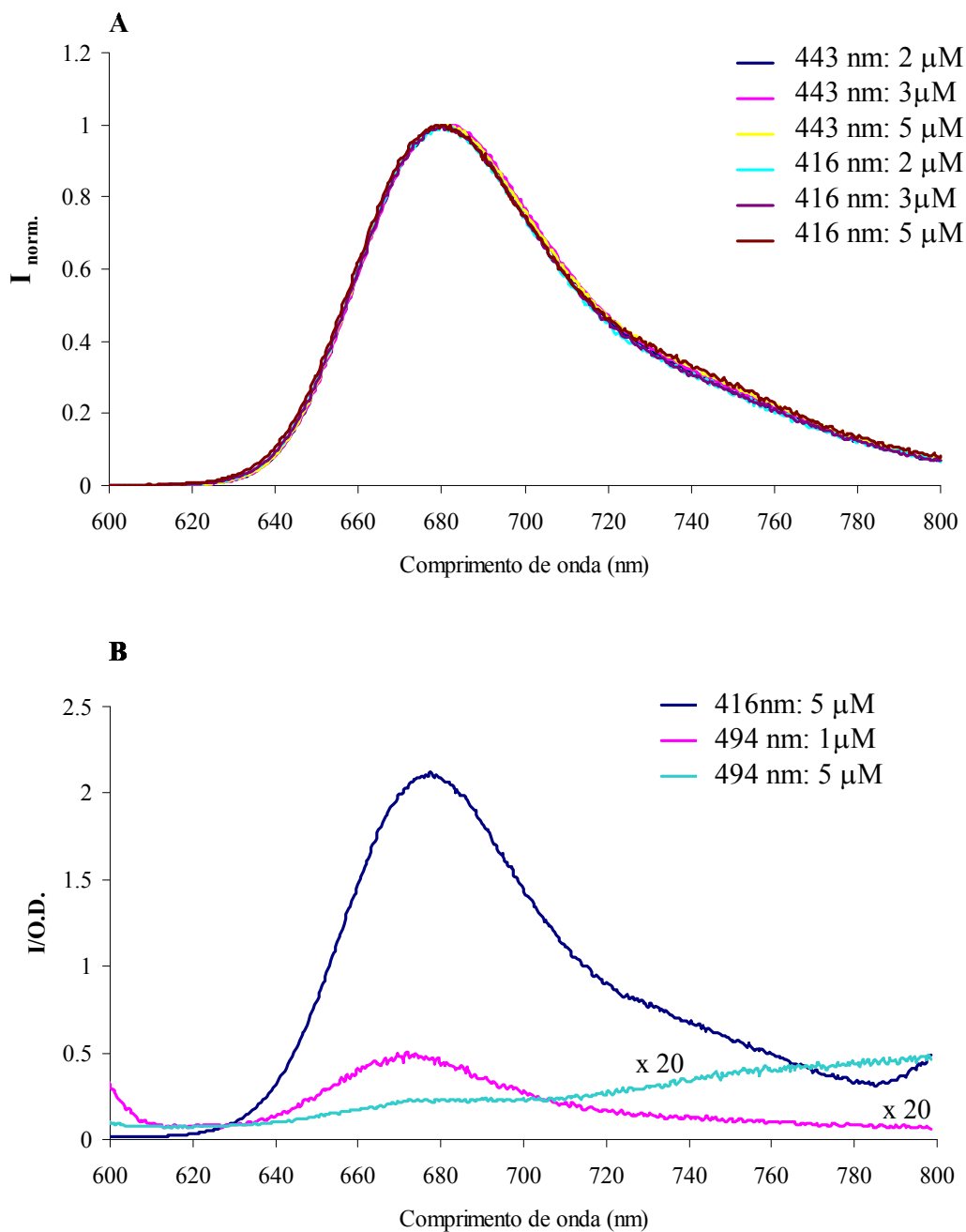


Figura 9 - Espectros de emissão de fluorescência de soluções aquosas de porfirina **DiCPP-adj 53** (pH = 0,8), obtidos a diferentes comprimentos de onda de excitação (ver legenda da figura) (A) HCl; (B) HNO<sub>3</sub>.

#### 4.5.2.2. Discussão dos resultados obtidos a valores de pH entre 2 e 7

A valores de pH entre 2 e 7 a zona Soret dos espectros de absorção apresenta um comportamento óptico pouco definido. Como se pode ver pela análise da Figura 10, a banda Soret sofre um alargamento significativo associado a perda de intensidade e a sua forma parece resultar da sobreposição de várias espécies, sugerindo a coexistência de espécies monoméricas e de agregados de pequenas dimensões. A baixa solubilidade destas porfirinas em água a estes valores de pH pode também contribuir para este comportamento. Nestes espectros, o comportamento das bandas Q é particularmente interessante e passível de discussão. As bandas Q apresentam um perfil *etio*, característico de porfirinas na forma livre e denotado pela presença de quatro bandas Q, com intensidades progressivamente inferiores ( $Q_{IV} > Q_{III} > Q_{II} > Q_I$ ). A valores de pH entre 2 e 5, os nitrogénios de tipo pirrolenina estão protonados, pelo que a existência de porfirinas na forma de base livre é bastante improvável. Poderão contudo ocorrer interacções intermoleculares envolvendo o núcleo da porfirina, que expliquem a formação de agregados de pequenas dimensões e que tenham como consequência directa a diminuição de simetria da molécula e o desdobramento das bandas Q. Dada a estrutura da espécie monomérica a estes valores de pH a interacção por pontes de hidrogénio entre o grupo carboxílico de uma molécula e os protões  $NH^+$  do núcleo porfirínico da molécula vizinha poderá justificar este comportamento. Este fenómeno, associado a um desdobramento da banda Soret, foi observado em estudos da **TCPP** em soluções aquosas de ácido nítrico e ácido sulfúrico a valores de pH entre 1 e 4. Os autores propõem a formação de uma unidade dimérica baseada também na formação de pontes de hidrogénio entre os  $NH^+$  e os grupos carboxílicos em que as moléculas vizinhas estão orientadas perpendicularmente.<sup>22</sup>

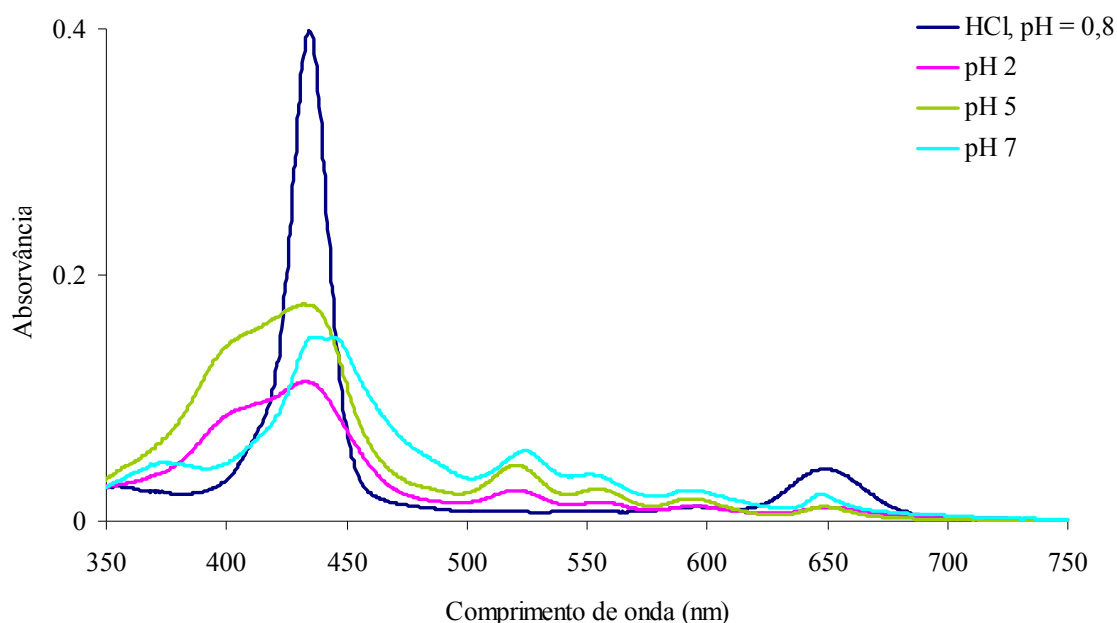


Figura 10- Espectros de absorção de soluções aquosas da porfirina **DiCPP-adj 53** a uma concentração de 5  $\mu$ M e a valores de pH a 0,8 (solução aquosa de HCl) , a 2, a 5 e a 7 (solução tampão).

#### 4.5.2.3. Discussão dos resultados obtidos a valores de pH 10 e 12

Considerando agora a última gama de pH estudada para a porfirina **DiCPP-adj 53**, para valores de pH 10 e 12, tanto os espectros de absorção como os espectros de emissão mostram que esta porfirina apresenta uma menor tendência para agregação a estes valores de pH (Figura 11). Face aos resultados obtidos anteriormente (a pH 2, a 5 e a 7), a banda Soret tende a recuperar a sua forma inicial, sofrendo um aumento de intensidade a pH 10. Este efeito é ainda mais significativo a pH 12, sugerindo um aumento da solubilidade da espécie predominante com o aumento do pH. Comparativamente ao espectro de absorção da espécie monomérica (obtido em DMSO) a banda Soret a valores de pH 10 e pH 12 sofre um deslocamento de poucos nanómetros para o azul e as respectivas bandas Q quebram esta tendência, e sofrem um pequeno desvio para o vermelho.

Segundo a teoria de Kasha, um desvio na banda Soret para a zona do azul é indicativo da formação de agregados H. Com o objectivo de averiguar esta possibilidade, foram obtidos alguns espectros de RLS (ver página 234), mas estes sugerem a presença apenas de espécies monoméricas. Face a este resultado foi ainda colocada a hipótese da formação de um complexo de sódio, do tipo “*sitting-atop*”. Estes complexos, têm sido sugeridos na literatura como intermediários no processo de complexação de porfirinas, e são formados pela coordenação do catião metálico aos dois pares de electrões livres dos nitrogénios de tipo pirrolenina, sem que ocorra contudo a expulsão dos dois hidrogénios dos grupos NH.<sup>60</sup>

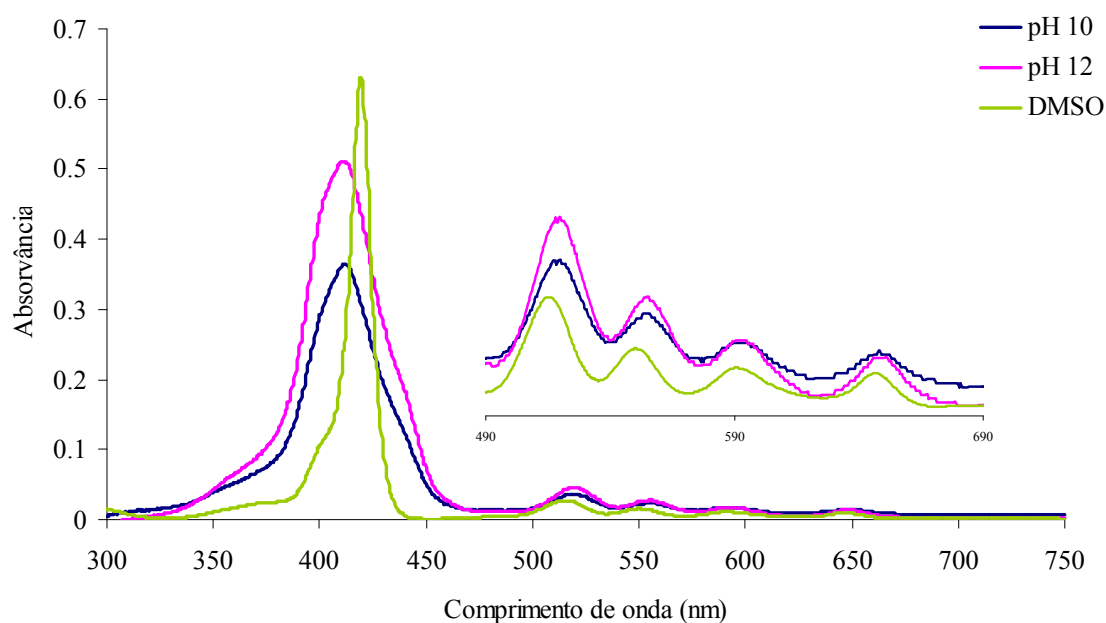


Figura 11- Espectros de absorção da porfirimina **DiCPP-adj 53** (5  $\mu$ M) em DMSO e em soluções aquosas a pH 10 e 12.

Embora esta possibilidade pudesse talvez justificar a presença de espécies monoméricas e o aumento da intensidade da banda Soret com o aumento do pH, ela é no entanto descartada pela comparação do espectro de UV-vis obtido com o espectro de UV-vis descrito na literatura para os complexos de sódio, do tipo “*sitting atop*”, das porfirinas **TPP** e



da **TMPP**, caracterizados por um alargamento e deslocamento da banda Soret para o vermelho e a presença de apenas duas bandas Q a comprimentos de onda de 550-700 (ver Tabela 2).

Tabela 2- Máximos das bandas de absorção (nm) descritos na literatura para as porfirinas **TPP** e **TMPP** e para os respectivos complexos de sódio do tipo “*sitting atop*”.

Porfirina	Meio	Absorvância	
		Soret (nm)	Q (nm)
<b>TPP</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	418	515; 549; 592; 646
<b>NaTPP(TFPB)</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	424, 440	519; 557; 589; 636
<b>TMPP</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	421	518; 556; 595; 651
<b>NaTMPP (TFPB)</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	445	555; 650

Relativamente aos espectros de fluorescência obtidos para a **DiCPP adj 53** a estes dois valores de pH (10 e 12), observam-se pequenas alterações (< 4 nm) nos comprimentos de onda dos máximos de emissão quando comparados com os obtidos para esta porfirina em DMSO ou quando a excitação é efectuada a diferentes comprimentos de onda (405 e 443 nm). Estas alterações são bastante menos expressivas do que as descritas para os complexos de sódio do tipo “*sitting atop*” da **TPP** ou da **TMPP**. Em adição, os espectros de excitação de fluorescência mostram ainda pequenas bandas desviadas para o vermelho e para o azul da zona de absorção da banda Soret.

De um modo geral, os resultados obtidos suportam a presença de espécies monoméricas diferentes de complexos de tipo “*sitting atop*”. No entanto, a formação de espécies diméricas de tipo H não pode ser descartada.

Tabela 3- Máximos das bandas de emissão da porfirina **DiCPP-adj 53** a 5  $\mu\text{M}$ , em DMSO e em soluções aquosas a valores de pH 10 e 12 e resultados reportados na literatura para complexos de sódio do tipo “*sitting atop*”.

Porfirina	Meio	$\lambda_{\text{exc.}}$ (nm)	$\lambda_{\text{emi.}}$ (nm)	
			Q(0,0)	Q(0,1)
<b>DiCPP-adj 53</b>	DMSO	---	651	717
	pH 12	405	653	720
		443	653	720
	pH 10	405	654	717
		443	653	720,5
<b>TPP</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	387	651	716
<b>NaTPP (TFPB)</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	397	665	706
<b>TMPP</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	---	657	721
<b>NaTMPP (TFPB)</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	397	685	718

<sup>a)</sup> Retirado de referência 60.

#### 4.5.2.4. Determinação dos tempos de vida de fluorescência da porfirina **DiCPP-adj 53** a valores de pH 0,8 e 12

Como já foi referido anteriormente, a determinação dos tempos de vida de fluorescência permite obter informação importante acerca da natureza das espécies presentes em solução, e é uma ferramenta valiosa na detecção de agregados moleculares.

Os tempos de vida de fluorescência obtidos para soluções de **DiCPP-adj 53** em DMSO e para soluções aquosas desta porfirina a pH 0,8 (HNO<sub>3</sub>) e pH 12 (NaOH), são apresentados na Tabela 4.

Para a porfirina **DiCPP-adj 53** em DMSO, onde se esperaria observar um decaimento de fluorescência monoexponencial, este é caracterizado por uma componente com um tempo de vida de 11,14 ns.

(92,3%) e por uma componente com um tempo de vida mais curto de 0,75 ns (7,67 %). Esta ausência de monoexponencialidade já foi anteriormente referida por Andrade *et al*<sup>61</sup> para soluções de **TSPP** em vários solventes orgânicos. Nesse trabalho, os autores referem que o decaimento de fluorescência da **TSPP** em DMSO é caracterizado por duas componentes com tempos de vida de 12,7 e 7,0 ns; em acetonitrilo esses tempos de vida são de 11,1 e 6,60 ns e em metanol de 11,2 e 5,63 ns.

Tabela 4- Tempos de vida de fluorescência ( $\tau$ ) da porfirina **DiCPP-adj 53** obtidos em soluções aquosas a diferentes valores de pH e em DMSO.

Porfirina	pH	A <sub>1</sub> (%)	$\tau_1$ (ns)	A <sub>2</sub> (%)	$\tau_2$ (ns)	A <sub>3</sub> (%)	$\tau_3$ (ns)
<b>DiCPP-adj 53</b>	DMSO <sup>a)</sup>	92,3	11,14	---	---	7,67	0,750
	0,8 <sup>a)</sup>	70,4	3,54	---	---	29,6	0,360
	0,8 <sup>b)</sup>	2,6	3,54	---	---	97,4	0,360
	12 <sup>a)</sup>	20,9	9,59	25,3	3,32	53,8	0,669

a)  $\lambda_{\text{exc}} = 405$  nm; b)  $\lambda_{\text{exc}} = 483$  nm.

A componente com tempo de vida mais longo da **TSPP** é comparável à obtida em DMSO para a **DiCPP-opp 54**, mas a componente com um tempo de vida mais curto é significativamente superior no caso da **TSPP**. Dado que a agregação molecular diminui drasticamente o tempo de vida de fluorescência, a componente mais curta obtida para a **DiCPP-opp 54** poderá ser devida à presença de agregados não específicos de pequenas dimensões, provavelmente estabilizados através de interações entre a porfirina e o solvente ou entre a porfirina e quantidades vestigiais de água presentes na mistura.

Tempos de vida de fluorescência de 10,9, 9,26, 9,5 e 9,8 ns foram também reportados por Miura *et al*<sup>33</sup>, Maiti *et al*<sup>27</sup>, Akins *et al*<sup>26</sup> e Andrade *et al*,<sup>61</sup> respectivamente, para a forma monomérica da **TSPP**, em soluções aquosas a pH 7.

Para soluções de **DiCPP-adj 53** a pH 0,8, o decaimento de fluorescência é dominado por duas componentes de tempos de vida significativamente mais curtos de 3,54 ns e de 0,36 ns. Tempos de vida substancialmente mais curtos são típicos de agregados J; por exemplo,

para agregados da **TSPP**, são descritos tempos de vida de 0,1 ns em CTAB,<sup>33</sup> e 50 ps em solução aquosa. Assim, por comparação, apesar de tanto o meio como as condições de excitação serem substancialmente diferentes, e considerando os resultados obtidos anteriormente por espectroscopia de UV-vis e por fluorescência, parece-nos plausível atribuir o tempo de vida de 0,36 ns, obtido a pH 0,8 a um agregado de tipo J. Relativamente às contribuições de cada uma das componentes estes são, como seria de esperar, dependentes do comprimento de onda de excitação: com excitação directa na banda do agregado J (483 nm), a contribuição do tempo de vida de 0,36 ns aumenta substancialmente de 29,6% para 97,4%, em detrimento da contribuição da componente com um tempo de vida de atribuída à espécie monomérica dicatiónica (3,54 ns) que diminui de 70,4 % para 2,6 %.

Para soluções aquosas de **DiCPP-adj 53** a pH 12 e com excitação a 405 nm, foi detectado um decaimento triexponencial: a componente maioritária com uma contribuição de 53,8% é a componente com um tempo de vida mais curto e de 0,669 ns, comparável à anteriormente detectada em soluções de **DiCPP-adj 53** em DMSO. Duas outras componentes com tempos de vida de 9,59 ns e de 3,32 ns têm contribuições comparáveis; a primeira tem um tempo de vida característico de formas monoméricas ou de agregados H, confirmando mais uma vez os resultados de UV-vis e de emissão de fluorescência anteriormente obtidos.

#### 4.5.2.5. Estudos de RLS e de CD

Durante a realização deste trabalho, tivemos ainda oportunidade de usar as técnicas de RLS e de CD, para a detecção de agregados moleculares. Considerando os resultados obtidos anteriormente por espectroscopia de UV-vis e por fluorescência, os nossos estudos restringiram-se apenas a soluções aquosas de porfírina **DiCPP-adj 53** a uma concentração de 5  $\mu$ M em duas situações específicas: a pH 0,8 ( $\text{HNO}_3$ ), onde é sugerida a formação de um agregado J, e a pH 12 ( $\text{NaOH}$ ) onde se verificou uma menor tendência para agregação.

Os espectros de RLS obtidos (Figura 12) são bastante conclusivos e corroboram os resultados obtidos por espectroscopia de UV-vis e por fluorescência. A pH 0,8 observa-se um sinal de RLS intenso e definido por banda larga com um valor máximo (506 nm) ligeiramente desviado para o vermelho relativamente ao máximo de absorção da espécie monomérica

(dicatiónica), que é um comportamento típico de espectros de RLS de agregados de elevado peso molecular.

A pH 12 obtém-se um sinal de RLS com uma intensidade bastante inferior ao caso anterior 0,8 e que diminui ao comprimento de onda do máximo de absorção da espécie monomérica. Este efeito, característico de sistemas onde a absorção de luz se sobrepõe à sua dispersão, é atribuído a espécies monoméricas ou de espécies agregadas de pequenas dimensões ou de geometrias pouco definidas.

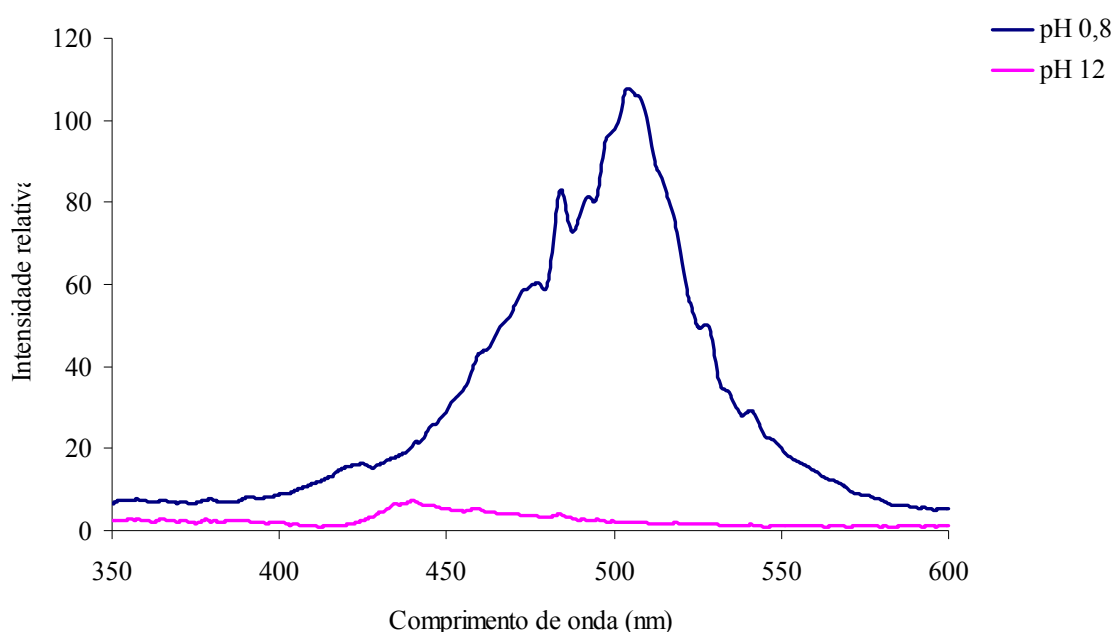


Figura 12- Espectros de RLS da porfirina **DiCPP-adj 53** (5  $\mu$ M) em soluções aquosas a pH 0,8 e 12.

Também os resultados obtidos por CD sugerem que a capacidade de agregação desta porfirina depende do pH. Os espectros de dicroísmo circular foram obtidos na zona do UV-vis para as soluções aquosas de **DiCPP-adj 53** a pH 0,8 (HNO<sub>3</sub>)- Figura 13. As soluções foram preparadas segundo o procedimento usual (ver parte experimental) e homogeneizadas apenas por agitação manual. Este cuidado em lembrar as condições de preparação das amostras deve-se a um estudo Kobayashi *et al*, onde é descrito que o sinal de CD obtido para agregados

J da **TSPP** em meio ácido depende do modo de agitação. É também mencionado que esta dependência deixa de ser notória se a agitação for induzida somente após o período necessário para o crescimento e estabilização do agregado J. Tendo em conta estes resultados, e de forma a minimizar os factores externos que podem induzir a formação de um sinal de CD, garantimos que as soluções foram mantidas em repouso durante o tempo necessário para a indução do agregado J. Nestas condições experimentais a formação de um sinal de CD apenas foi observado para pH 0,8 e este apresenta um valor mínimo a 484 nm e um valor máximo a 499 nm.

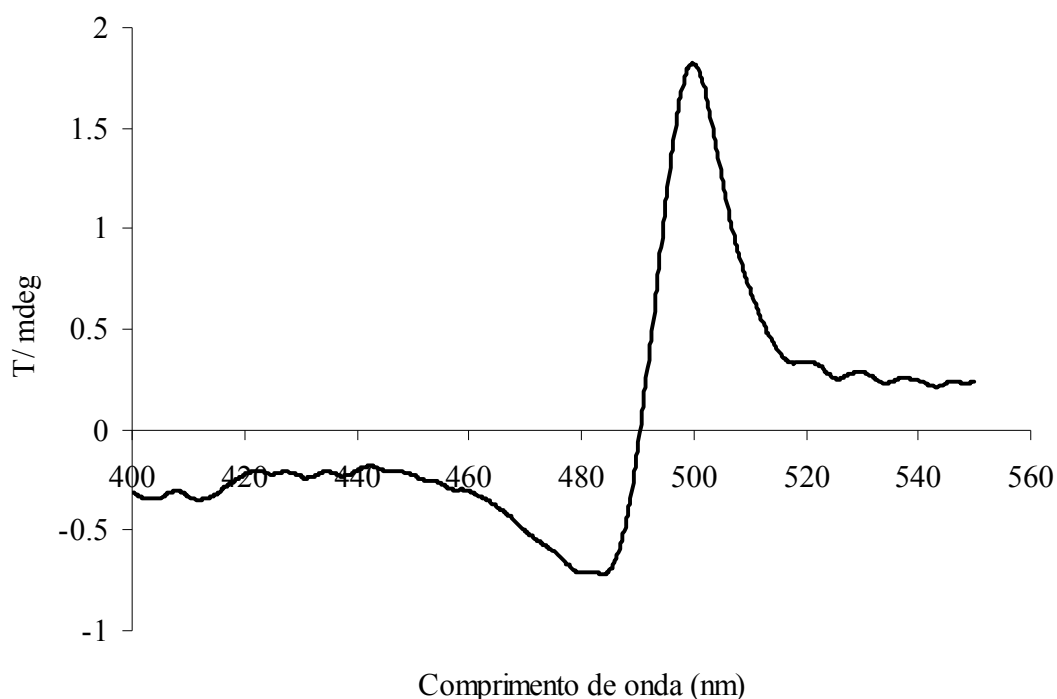


Figura 13 - Espectro de CD da porfírina **DiCPP-adj 53** obtido em solução aquosa a pH = 0,8 (HNO<sub>3</sub>).

Uma vez que a porfírina **DiCPP-adj 53** na forma monomérica é uma molécula não quiral, não apresenta qualquer actividade óptica e a sua contribuição para a formação deste sinal é nula. A origem do sinal de CD a pH 0,8 (HNO<sub>3</sub>) pode ser atribuída à formação

espontânea (sem adição de um adjuvante quirál) de uma organização supramolecular quirál, estabilizada por uma interação entre cromóforos vizinhos.

#### 4.5.3- Estudos de agregação com a porfirina 5,15-bis(4-carboxifenil)-10,20-difenilporfirina (DiCPP-*opp* 54)

A influência do pH na capacidade de autoagregação foi também estudada para a porfirina **DiCPP-*opp* 54**, com dois grupos *meso*-carboxifenilo em posições opostas. Tal como no caso anterior, serão apresentados os resultados obtidos considerando gamas de pH características.

##### 4.5.3.1. Discussão dos resultados obtidos a pH 0,8

O comportamento óptico da porfirina **DiCPP-*opp* 54**, a pH 0,8 é significativamente diferente do observado anteriormente para o seu isómero estrutural **DiCPP-*adj* 53**. A Figura 14 ilustra os resultados obtidos para esta porfirina a pH 0,8, e a valores de concentração entre 1 e 5  $\mu\text{M}$ . Para estes estudos, escolhemos como agente acidificante o ácido nítrico por ter sido aquele que induziu a formação de agregados J da porfirina **DiCPP-*adj* 53**. Relembra-se que nestas condições experimentais, a porfirina encontra-se na sua forma dicatiónica.

Para a **DiCPP-*opp* 54**, a pH 0,8 ( $\text{HNO}_3$ ), o aumento da concentração desta porfirina causa o aparecimento de novas bandas de absorção largas e pouco definidas. Para soluções de 1  $\mu\text{M}$ , o espectro de absorção é dominado por uma banda de absorção a 435 nm, muito semelhante à anteriormente observada para a **DiCPP-*adj* 53** ( $\lambda_{\text{máx. Soret}} = 434 \text{ nm}$ ) também a estes valores de concentração e de pH. Por comparação, esta banda é atribuída à espécie monomérica dicatiónica da **DiCPP-*opp* 54**.

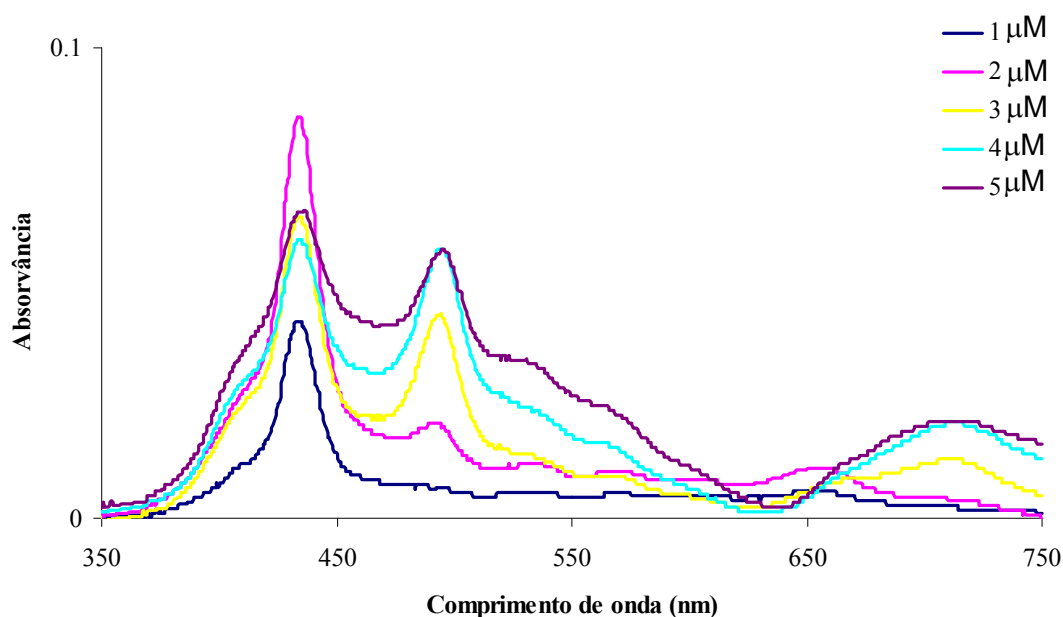


Figura 14- Espectros de absorção da **DiCPP-opp 54** em solução aquosa de  $\text{HNO}_3$  ( $\text{pH} = 0,8$ ) a valores de concentração de 1, 2, 3, 4 e 5  $\mu\text{M}$ .

A 1  $\mu\text{M}$ , o espectro de absorção desta porfirimina não apresenta nenhum sinal de agregação, ao contrário da porfirimina **DiCPP-adj 53**, onde já era possível observar, mesmo a estas baixas concentrações, uma pequena contribuição de uma banda típica de agregado J a 496 nm. A 2  $\mu\text{M}$  é já possível distinguir uma pequena contribuição de uma nova banda a 494 nm. O aumento da concentração da porfirimina **DiCPP-opp 54** causa o aumento da intensidade desta banda sem que ocorra, no entanto, o desaparecimento da banda de absorção característica do monômero dicatiónico. O espectro de absorção a 5  $\mu\text{M}$  exibe agora duas bandas claramente sobrepostas e pouco definidas entre 400 e 500 nm, em adição a outras quatro bandas também largas e pouco definidas entre 500 e 750 nm. Estes resultados sugerem que a porfirimina **DiCPP-opp 54** apresenta uma menor tendência do que a **DiCPP-adj 53** a  $\text{pH}$  0,8, para a formação de agregados segundo geometrias bem definidas. As banda a 494 nm e a 723 nm poderão ter origem na presença de agregados J, no entanto a coexistência de agregados não específicos e de pequenas dimensões poderá explicar a formação de bandas largas e pouco definidas ao longo de todo o espectro.



O efeito da concentração no perfil de agregação desta porfirina foi também seguido por espectroscopia de fluorescência, com excitação a 436 nm e 496 nm (Figura 15). Neste caso, o aumento da concentração e o comprimento de onda de excitação têm um efeito bastante significativo na forma dos espectros e nos comprimentos de onda máximos de emissão, evidenciando a presença de várias espécies diferentes em solução. A excitação a 436 nm, na banda de absorção da espécie dicatiónica, resulta num espectro com uma banda com o máximo emissivo a 682 nm e cuja intensidade diminui com a concentração de porfirina. Por outro lado, para baixas concentrações (1 e 2  $\mu\text{M}$ ), o espectro de emissão a uma excitação de 496 nm mostra claramente a presença de duas bandas a 662 e a 723 nm. O aumento da concentração de 2-5  $\mu\text{M}$  tem como efeito directo a diminuição de intensidade destas duas bandas e o aparecimento de uma nova desviada para a zona do vermelho do espectro, a 760 nm. No entanto, os espectros de excitação obtidos a partir da fluorescência a um  $\lambda_{\text{exc.}} = 720$  nm (Figura 15 B inclusa), não são sobreponíveis aos espectros de absorção a valores de concentração entre 1 e 5  $\mu\text{M}$ , tal como os espectros de excitação recolhidos a 650 e a 675 nm. Em todos estes espectros é visível uma banda claramente dominante com um máximo localizado a cerca de 434 nm e ainda duas outras bandas de menor intensidade 597 e a 649 nm. A forma destes espectros, assim como os seus máximos de absorção são bastante comparáveis aos obtidos por espectroscopia de UV-vis para a forma dicatiónica da porfirina **DiCPP-adj 53** em solução aquosa de HCl e aos descritos para a porfirina **T CPP** também em solução aquosa de HCl (Tabela 1). A ausência de outras bandas além das características da espécie dicatiónica é consistente com a hipótese de formação de agregados moleculares não emissivos.

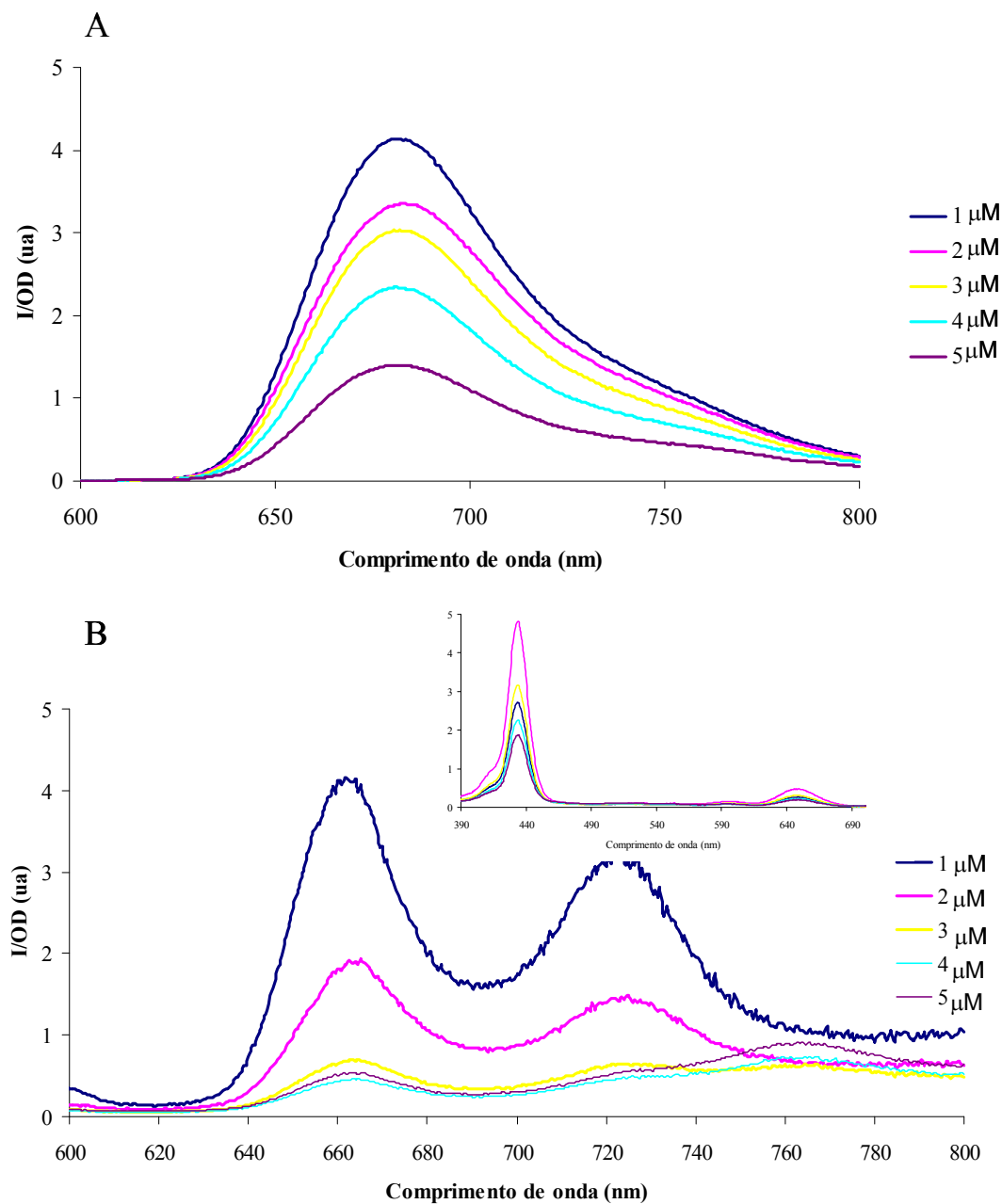


Figura 15- Efeito da concentração (1-5  $\mu\text{M}$ ) nos espectros de emissão e de fluorescência para soluções aquosas de **DiCPP-opp 54** a pH 0,8, e a diferentes comprimentos de onda de excitação (A)  $\lambda_{\text{exc}} = 436 \text{ nm}$  (B)  $\lambda_{\text{exc}} = 496 \text{ nm}$ . Figura inclusa: Espectros de excitação a  $\lambda_{\text{em}} = 720 \text{ nm}$ .

## 4.5.3.2. Discussão dos resultados obtidos a valores de pH 2 e 5

Considerando os resultados obtidos por espectroscopia de UV-vis e por fluorescência para a porfirina **DiCPP-opp 54** na gama de valores de pH entre 2 e 5, estes são marcadamente pouco reveladores. Os espectros de UV-vis obtidos (Figura 16) são em tudo similares aos do seu isômero **DiCPP-adj 53** nas mesmas condições experimentais e em nenhum dos casos ocorre formação de agregados segundo geometrias bem definidas. Os espectros mostram uma banda larga na zona de absorção da banda Soret, com um máximo aparente por volta de 440 nm e um ombro por volta de 415 nm que sugerem, numa primeira análise, a sobreposição das espécies monoméricas dicatiónica e neutra. Mais uma vez, a presença de quatro bandas Q segundo um perfil *etio* pode ser justificada como anteriormente para a porfirina **DiCPP-adj 53** a valores de pH análogos, com base em interações intermoleculares envolvendo o núcleo porfirínico. A baixa solubilidade desta porfirina em água, pode também explicar a formação de agregados de pequenas dimensões e que tenham como consequência directa a diminuição de simetria da molécula e o desdobramento das bandas Q.

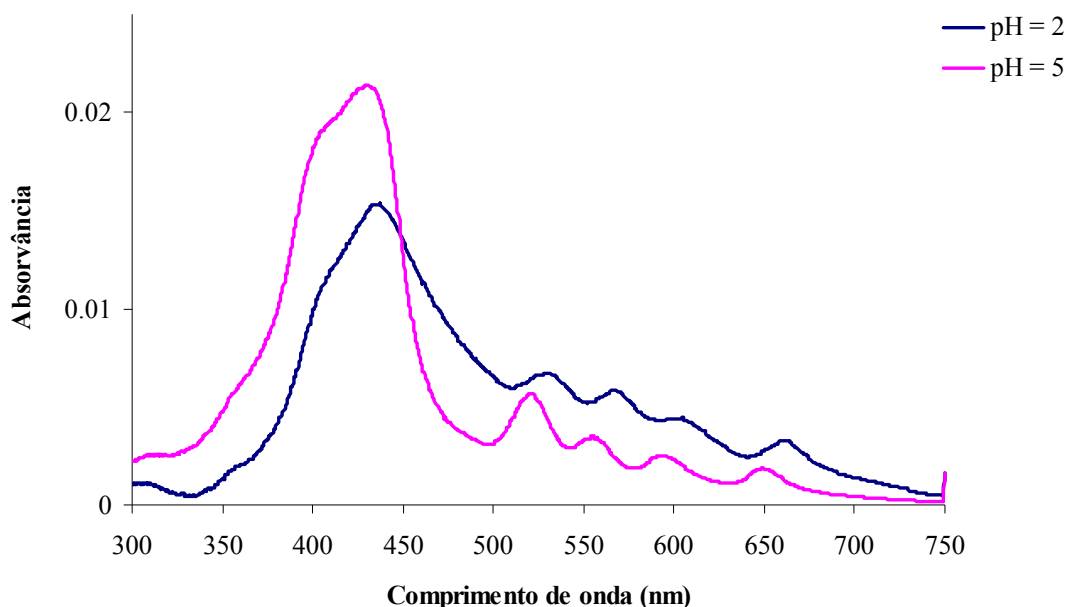


Figura 16- Espectros de absorção de soluções aquosas de porfirina **DiCPP-adj 53** a uma concentração de 5  $\mu$ M e a valores de pH 2 e 5 (solução tampão).

#### 4.5.3.3. Discussão dos resultados obtidos a valores de pH entre 7 e 12

Como já foi mencionado, o aumento do pH tem um efeito bastante significativo na estrutura das *meso*-(4-carboxifenil)porfirinas. A elevados valores de pH, o núcleo da porfirina assume a forma neutra e os grupos carboxílicos, na forma de carboxilatos, são agora responsáveis por uma carga global de -2. Para a porfirina **DiCPP-opp 54**, este efeito reflecte-se de forma bastante interessante no seu comportamento espectroscópico, que traça em linhas gerais o seu perfil de agregação (Figura 17). Um dos efeitos a ressaltar é a quase conversão total da espécie monomérica no agregado J a valores de pH 7-12, hipótese esta que é também suportada pelos resultados obtidos por fluorescência de estado estacionário, RLS e CD, que irão ser discutidos em pormenor nas secções seguintes. De facto, a valores de pH 12, a banda Soret da espécie monomérica, centrada a 419,5 nm em DMSO (Tabela 1 e Figura 17) surge apenas como uma banda larga e de fraca intensidade, dando lugar a duas novas banda de absorção: uma desviada para a zona do azul do espectro e centrada a 365 nm, e uma outra, a 450 nm, com um desvio batocrómico de 29,5 nm face à espécie monomérica e que representa a espécie dominante. Esta tendência (desvio para o vermelho face à espécie monomérica) é também evidenciada pelas bandas Q, em adição a um aumento de intensidade da banda QIII, que passa a ser a mais intensa das quatro. As duas bandas de absorção do agregado a 446 nm e a 365 nm aumentam com o aumento da concentração de porfirina, sugerindo a coexistência de duas orientações possíveis, (J e H) no agregado. Um outro aspecto interessante é o aumento da intensidade da banda Soret e das bandas Q com o aumento do pH, reforçando que a formação do agregado J é favorecida a elevados valores de pH. As posições dos máximos das várias bandas de absorção para pH 7, 9 e 12 e para a espécie monomérica encontram-se sumariados na Tabela 5.

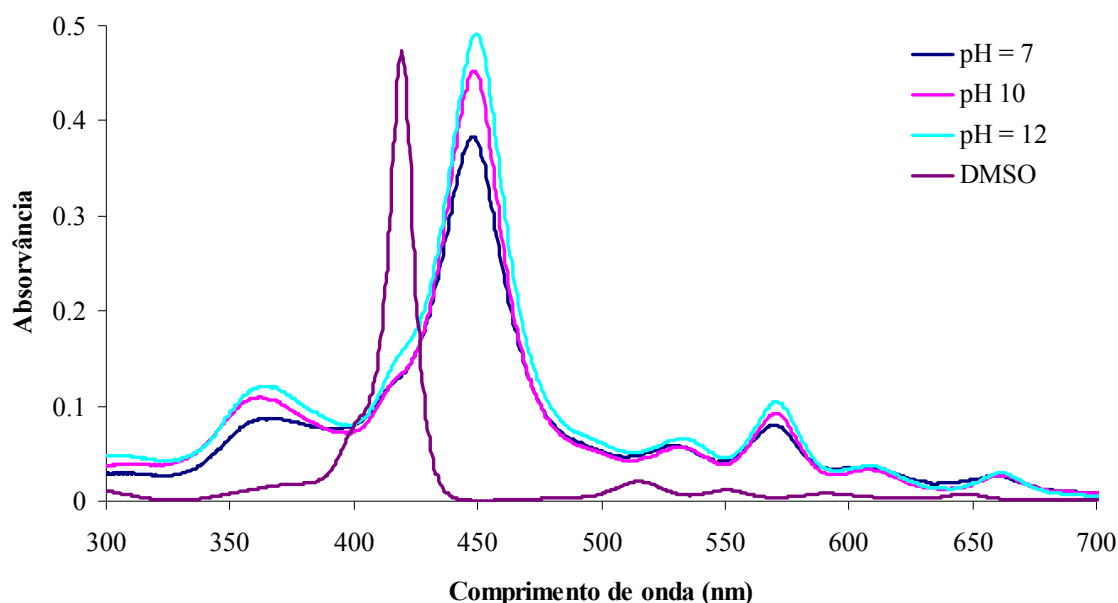


Figura 17- Espectros de absorção de soluções aquosas de porfirina **DiCPP-opp 54** em DMSO e em soluções aquosas a uma concentração de 5  $\mu$ M e a valores de pH entre 7 e 12.

Os efeitos de variação do pH no perfil de agregação desta porfirina foram também seguidos por espectroscopia de fluorescência, com excitação a 416 nm e a 446 nm. Se por um lado o aumento do pH de 7 para 12 produz apenas pequenas alterações nos máximos de emissão das porfirinas (2 nm para o vermelho), alterações mais significativas podem ser observadas com alteração do comprimento de onda de excitação. Por exemplo, a valores de pH 12 e comprimentos de onda de excitação de 446 nm, ambas as bandas de emissão sofrem desvios significativos (15 e 28 nm) para a zona do vermelho do espectro electromagnético e são bastante menos intensas do que as bandas de emissão obtidas a um comprimento de onda de excitação de 416 nm. Esta diminuição da intensidade de fluorescência confirma que o rendimento quântico de fluorescência da espécie agregada é muito inferior ao da espécie monomérica. Este efeito é contudo menos pronunciado quando a excitação é promovida a valores de pH 7, onde a formação do agregado J, ainda que indiscutivelmente presente é menos favorável: de facto, a um comprimento de onda de excitação de 446 nm, as duas bandas

de emissão sofrem um desvio de apenas 8 e 18 nm para a zona do vermelho e são também observadas bandas bastante menos intensas do que as obtidas a 416 nm.

Para uma maior percepção e mais fácil consulta dos resultados experimentais, a variação dos máximos de absorção/emissão tendo em conta os diferentes valores de pH e comprimentos de onda de excitação encontram-se sumariados na Tabela 5.

Tabela 5- Máximos das bandas de absorção e de emissão da porfirimina **DiCPP-opp 54** a 5  $\mu$ M, em DMSO e em soluções aquosas a valores de pH 7, 10 e 12 e resultados reportados na literatura para a **TPP**, **TMPP** e respectivos complexos de sódio do tipo “sitting atop”.

Porfirina	Meio	Absorvância		$\lambda_{exc.}$	Emissão	
		Soret	Q		Q(0,0)	Q (0,1)
<b>DiCPP-opp 54</b>	DMSO	419,5	516; 550; 591; 647,5	---	651	717
	pH 7	448	533,5; 571,5; 609; 662,5	416	651	711
				446	659	729,5
	pH 10	449	534; 571; 609,5; 663,5	416	650	711
				446	663	735
	pH 12	450	534,5; 571,5; 610; 663,5	416	650	711
				446	666	739
<b>TPP</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	418	515; 549; 592; 646	387	651	716
<b>NaTPP(TFPB)</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	424, 440	519; 557; 589; 636	397	665	706
<b>TMPP</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	421	518; 556; 595; 651	---	657	721
<b>NaTMPP</b> (TFPB) <sup>a)</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	445	555; 650	397	685	718

<sup>a)</sup>Retirado de referência 60.

NaTPP(TFPB): complexo de sódio do tipo “sitting atop” da TPP; NaTMPP (TFPB): complexo de sódio do tipo “sitting atop” da TMPP.

Dado a elevada capacidade para a **DiCPP-opp 54** formar agregados J em meio básico (NaOH), foram realizados alguns ensaios adicionais com o objectivo de avaliar o efeito do contra-íon no perfil de agregação desta porfirina. Para tal, foram preparadas soluções aquosas da **DiCPP-opp 54** (5  $\mu$ M e pH 12), usando como agentes basificantes os hidróxidos de célio, potássio e de lítio. A **Figura 18** mostra os resultados obtidos por espectroscopia de UV-vis, para cada uma das soluções preparadas.

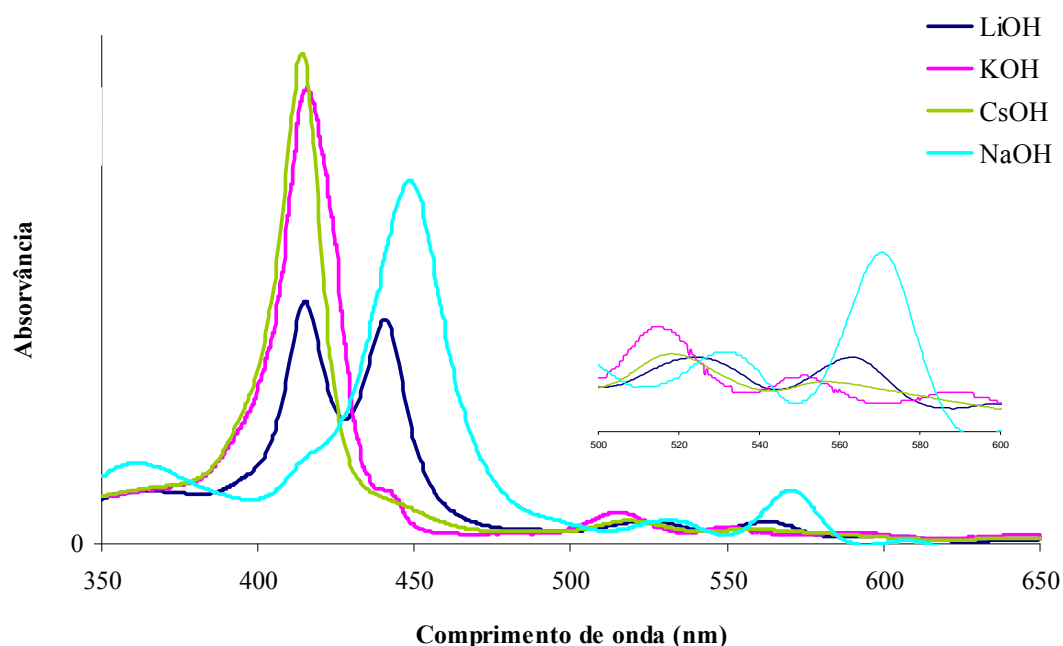


Figura 18- Efeito do contra-íon no espectro de UV-vis da porfirina DiCPP-opp 54 (5  $\mu$ M) em soluções aquosas a pH 12.  $[X^+] = 0,01$  M, X = Na, Li, K ou Cs.

Apesar de não existir uma dependência directa entre o tamanho do contra-íon e o grau de agregação (medido pela coexistência da banda da forma monomérica), é clara uma maior tendência para o aparecimento de bandas J quando se usam os iões  $Na^+$  e  $Li^+$ , de menores dimensões.

Na presença de  $K^+$  e de  $Cs^+$ , o grau de agregação é significativamente inferior, sendo apenas observado o início do aparecimento de uma banda de intensidade muito fraca a cerca de 450 nm. A forma das bandas Q é também bastante sensível à presença de pequenas

quantidades de agregados, experimentando desvios para o vermelho mesmo em soluções de  $K^+$  e de  $Cs^+$ .

#### 4.5.3.4. Determinação dos tempos de vida de fluorescência da porfirina DiCPP-opp 54 a valores de pH 0,8 e 12

Tal como no caso anterior, os tempos de vida de fluorescência da porfirina **DiCPP-opp 54** foram obtidos em DMSO e a valores de pH de 0,8 e 12 e encontram-se descritos na Tabela 6

Tabela 6- Tempos de vida de fluorescência ( $\tau$ ), obtidos a  $\lambda_{exc.} = 405$  nm, de soluções aquosas da porfirina **DiCPP-opp 54** (5  $\mu$ M) a pH 0,8 (HNO<sub>3</sub>) e a pH 12 (LiOH, NaOH, CsOH e KOH).

Porfirina	pH	A <sub>1</sub> (%)	$\tau_1$ (ns)	A <sub>2</sub> (%)	$\tau_2$ (ns)	A <sub>3</sub> (%)	$\tau_3$ (ns)
<b>DiCPP-opp 54</b>	DMSO	89,0	11,20	---	---	11,0	0,650
	0,8	79,5	3,50	---	---	20,5	0,495
	12 <sup>a)</sup>	14,9	9,65	23,3	2,28	61,8	0,644
	12 <sup>b)</sup>	12,0	9,65	21,9	2,28	66,1	0,644
	12 <sup>c)</sup>	63,1	9,65	26,9	2,28	10,0	0,644

<sup>a)</sup> LiOH; <sup>b)</sup> NaOH; <sup>c)</sup> CsOH.

De acordo com o anteriormente observado para a **DiCPP-adj 53** em DMSO, também o decaimento de fluorescência obtido para a **DiCPP-opp 54** neste solvente é dominado por uma componente com um tempo de vida mais longo e de 11,20 ns (89%) e por tempo de vida muito curto e de 0,650 ns (11%). Em soluções aquosas de NaOH, a pH 12, o melhor ajuste é apenas conseguido usando uma aproximação tri-exponencial. Apesar do tempo de vida de fluorescência apresentar uma componente mais longa, é claramente dominado pelos componentes com tempos de vida mais curtos (2,28 ns e 0,644 ns). Por comparação com os tempos de vida longos obtidos para estas porfirinas em DMSO, podemos atribuir a



componente mais longa de 9,65 ns à existência de espécies monoméricas a elevados valores de pH. Neste caso, as componentes com tempos de vida mais curtos podem ser atribuídas a espécies agregadas da porfírina. Este pressuposto está de acordo com a informação obtida nos espectros de UV-vis e nos espectros de emissão de fluorescência.

#### 4.5.3.5. Estudos de RLS e de CD

Tal como no caso anterior, também para a porfírina **DiCPP-opp 54** realizados estudos de agregação usando as técnicas de RLS e de CD.

Os resultados obtidos, traduzem claramente o efeito indutor do pH na formação de agregados J, obtendo-se, espectros característicos a pH 0,8 e a pH 12, para ambas as técnicas espectroscópicas. A variação do sinal de RLS em função do pH pode ser seguido na Figura 19. Para ambos os valores de pH foram detectados sinais de RLS, embora o sinal obtido a pH 0,8 tenha uma intensidade relativamente inferior aos obtidos a pH 12. Curiosamente, a zona de absorção das bandas Q mostra também bandas de fraca intensidade com máximos perto do comprimento de onda de absorção. Este comportamento já foi anteriormente reportado para a porfírina **TPPS1**, com apenas um grupo sulfonato.<sup>28</sup>

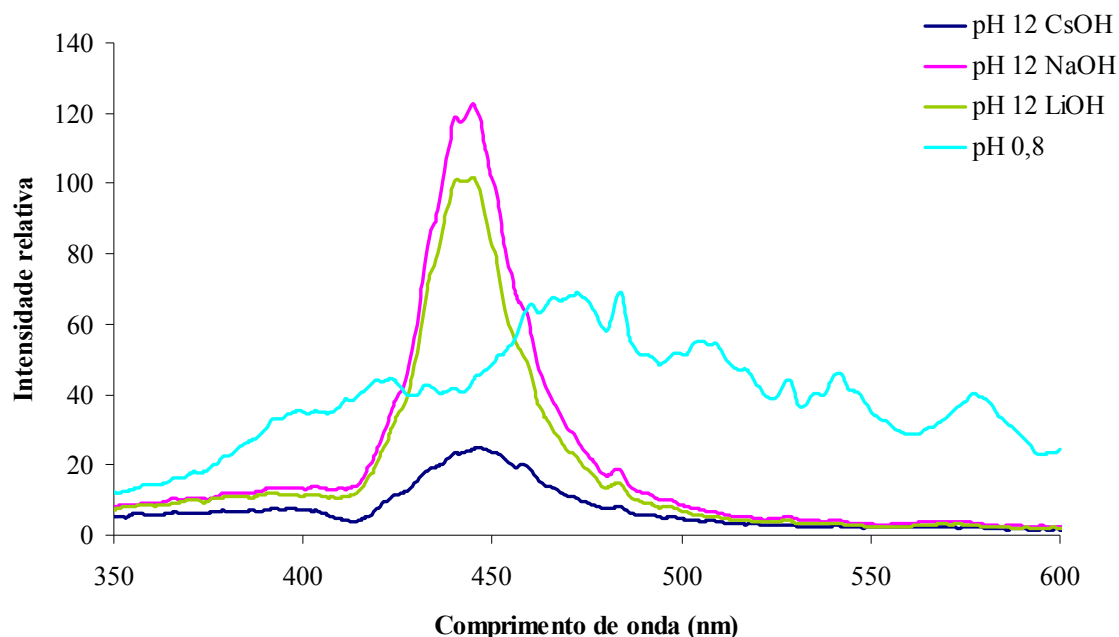


Figura 19- Espectros de RLS da porfirina **DiCPP-opp 54** (5  $\mu$ M) em soluções aquosas a pH 0,8 ( $\text{HNO}_3$ ) e a pH 12 ( $\text{CsOH}$ ,  $\text{NaOH}$  e  $\text{LiOH}$ ).

A pH 12, a forma do sinal é agora bem definida: os sinais mais intensos são obtidos na presença de  $\text{Na}^+$  e de  $\text{Li}^+$  e apresentam um valor máximo coincidente com o máximo de absorção da banda Soret do agregado J (446 nm). Estes espectros são típicos da presença de agregados de geometria definida e de elevado peso molecular. Na presença de  $\text{Cs}^+$ , a intensidade do sinal é significativamente inferior aos resultados para o  $\text{Na}^+$  e  $\text{Li}^+$  e também aos obtidos a pH 0,8. Ainda a salientar que o espectro apresenta um valor mínimo ao comprimento de onda de absorção da espécie monomérica. Estes resultados podem ser atribuídos à ausência de agregados de elevado peso molecular o que aliás reforça os anteriormente obtidos por espectroscopia de UV- Vis, onde se relembra a presença de apenas uma banda de intensidade muito fraca a 490 nm. Assumindo que a absorção varia linearmente com o volume do agregado enquanto que a dispersão varia linearmente com o quadrado do volume do agregado, os agregados de maiores dimensões devem ser promovidos em soluções aquosas de  $\text{NaOH}$  e de  $\text{LiOH}$  a pH 12.

Para a porfirina **DiCPP-opp 54** a pH 12 o espectro de CD mostra um sinal com um máximo a 442 nm e um mínimo a 449 nm, realçando a formação de um sistema supramolecular quiral a partir de unidades estruturais básicas de **DiCPP-adj 53** na forma dianiónica.

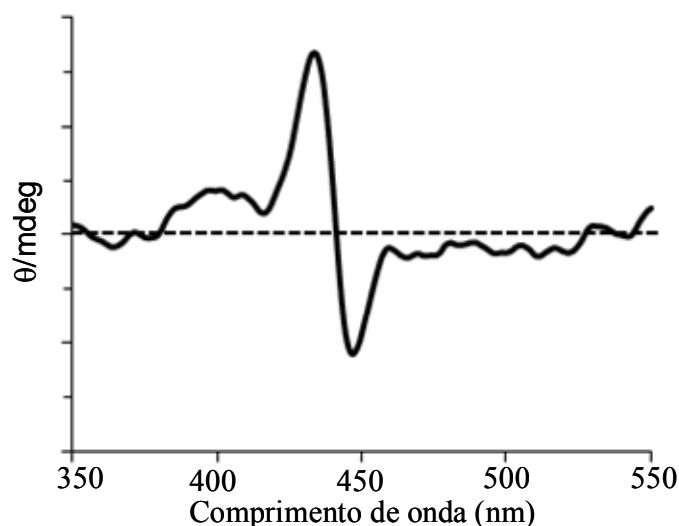


Figura 20- Espectro de CD da porfirina **DiCPP-opp 54** em solução aquosa de pH = 12 (5  $\mu$ M, NaOH).

Recuperando em linhas gerais os resultados obtidos até aqui, é possível concluir que o pH tem claramente um efeito indutor na formação de agregados J das porfirinas **DiCPP-adj 53** e **DiCPP-opp 54**, e que a posição relativa dos grupos *meso*-carboxifenilo é também um factor determinante.

Nesta fase, coloca-se então uma questão pertinente: sabendo que as porfirinas com dois grupos *meso*-carboxifenilo apresentam, de forma comparável à porfirina **TCPP** com quatro substituintes deste tipo, elevada tendência para a formação de agregados J e que estes agregados são mais estáveis em solução aquosa, qual o efeito real do número de substituintes no perfil de agregação de *meso*-carboxifenilporfirinas? Para responder a esta questão, efectuou-se o mesmo tipo de estudos usando a porfirina 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trifenilporfirina **MCPP-52** (figura 1), com apenas um substituinte de tipo *meso*-carboxifenilo. Não foi possível estudar a 5, 10,15-tri(4-carboxifenil)- 20-trifenilporfirina, com três grupos

*meso*-carboxifenilo, devido a algumas dificuldades de solubilização encontradas durante o processo de purificação. As soluções da porfírina **MCP-52** foram preparadas de forma análoga às anteriores e foram usadas concentrações de 5  $\mu$ M.

#### **4.5.4. Estudos de agregação com a porfírina 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trifenilporfírina (MCP-52)**

Os estudos de agregação da porfírina **MCP-52** foram iniciados pela preparação das soluções de agregados nas mesmas condições experimentais do que as descritas anteriormente para as porfirinas **DiCP-adj 53** e **DiCP-opp 54**. A insolubilidade da porfírina **MCP-52** em DMSO, levou à preparação das soluções requeridas a partir de uma solução stock desta porfírina em  $\text{CHCl}_3$ . Apesar desta diferença, foram obtidos os espectros de absorção e de fluorescência da porfírina **MCP-52** a uma concentração de 5  $\mu$ M aos valores de pH 0,8 e pH 12, considerados interessantes para a formação de agregados J nos dois isómeros estruturais dissustituídos **DiCP-adj 53** e **DiCP-opp 54**.

#### *Discussão dos resultados obtidos a pH 0,8 e a pH 12*

A análise dos espectros de UV-vis da **MCP-52** a pH 0,8 e 0,6, revela que esta porfírina apresenta um perfil de agregação com um carácter intermédio às porfirinas **DiCP-adj 53** e **DiCP-opp 54**.

O espectro de UV-vis da **MCP-52** registado a pH 0,8 (Figura 21), apesar de ser claramente dominado pela banda de absorção da espécie dicatiónica (434 nm), apresenta duas novas bandas de absorção a 494 nm e a 714 nm, que podem ser atribuídas à presença de um agregado J. A análise da razão da intensidade das bandas de Soret do agregado J (494 nm) e da espécie monomérica dicatiónica (433 nm) permite inferir que esta porfírina é, de todas, a que apresenta menor tendência para a agregação a este valor de pH.

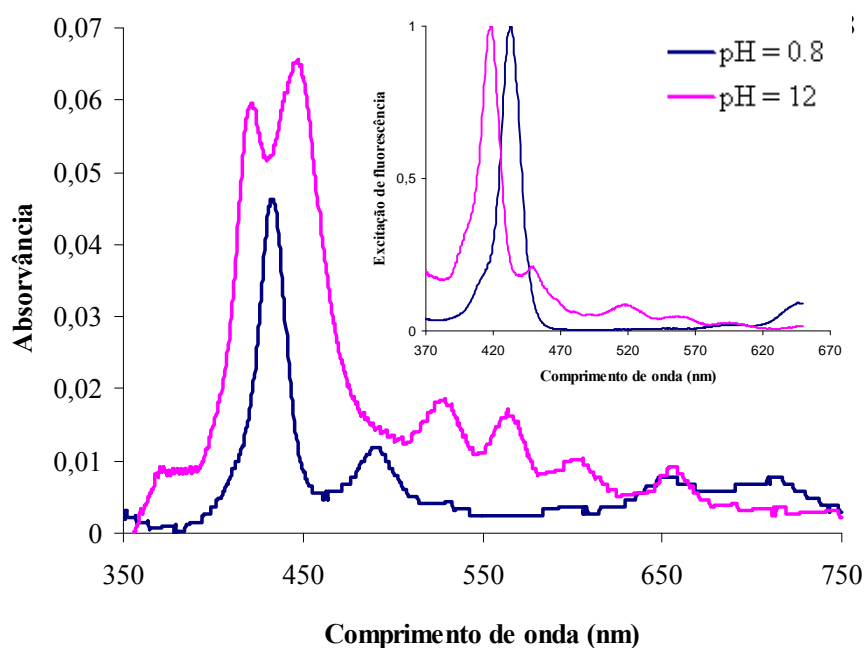


Figura 21- Variação da absorção (ou da excitação de fluorescência a  $\lambda_{em.} = 660$  nm-Figura inclusa) para soluções aquosas de **MCPP-52** a pH 0,8 (HNO<sub>3</sub>) e a valores de pH de 12 (NaOH).

A valores de pH 12 (Figura 21), uma nova banda a 448 nm pode ser observada, de forma análoga ao verificado anteriormente para a porfirimina **DiCPP-opp 54**. No entanto, dada a coexistência de bandas de absorção típicas da espécie monomérica claramente sobrepostas, a este valor de pH, a ordem de agregação será de **DiCPP-adj 53** < **MCPP-52** < **DiCPP-opp 54**. O espectro de excitação obtido a 660 nm, mostra diferenças acentuadas relativamente ao espectro de absorção correspondente, sugerindo a existência de agregados não fluorescentes.

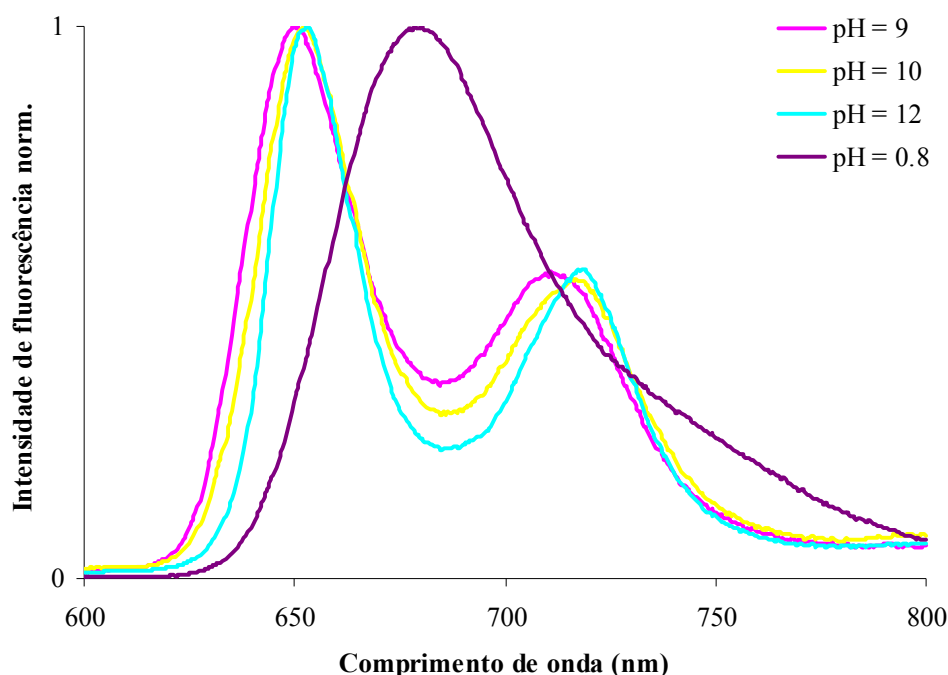


Figura 22- Espectro de fluorescência (normalizado) da **MCPP-52**, obtido ao  $\lambda_{exc}$ . 436 nm a valores de pH de 0,8, de 9, de 10 e de 12 .

Já o espectro de emissão desta porfirina obtido ao comprimento de onda de excitação de 436 nm mostra que a intensidade de emissão é dependente do pH. A maior intensidade de emissão de fluorescência foi registada a pH 7 e diminui significativamente com seu aumento. Com o aumento do pH é também observado um desvio gradual das duas bandas emissivas para o vermelho (Figura 22). Em adição, foi também observado que a intensidade das bandas de emissão de fluorescência diminui com o aumento do  $\lambda_{exc}$ . Apesar de não ser possível estabelecer uma relação directa entre o número de substituintes *meso*-carboxifenilo e o grau de agregação destas porfirinas, os resultados experimentais sugerem que a introdução de um grupo *meso*-carboxifenilo no macrociclo porfirínico em posição oposta ao existente, tem um efeito positivo na agregação a pH 12.

Para a porfirina **MCP-52** a pH 12 o espectro de CD mostra sinais com um máximo a 460 nm e um mínimo a 477 nm (Figura 23), realçando a formação de sistemas supramoleculares quirais também a partir de unidades estruturais básicas de *meso-p*-carboxifenilporfirinas com apenas um grupo substituinte *meso*-(*p*-carboxifenilo), com a mesma orientação induzida que as anteriores.

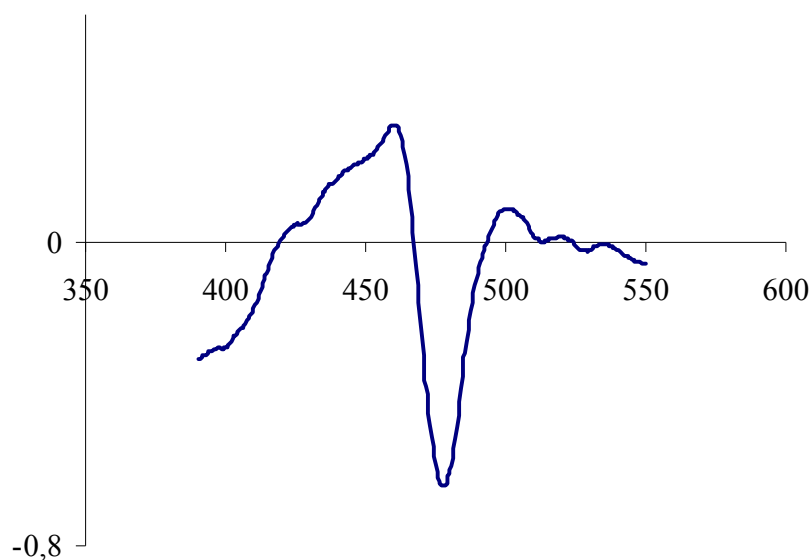


Figura 23- Espectro de CD da porfirina **MCP-52** em solução aquosa de pH = 12 (5  $\mu$ M, NaOH).

#### 4.6. ESTUDOS DE AGREGAÇÃO EM FLIM

Durante a realização experimental deste trabalho, foi ainda possível usar a técnica de FLIM para efectuar alguns estudos relativos ao perfil de auto-agregação desta porfirina em depositada, permitindo a determinação da forma e do tamanho dos agregados formados. A amostra foi preparada por deposição de uma gota da solução de porfirina numa lamela de vidro, deixando o solvente evaporar à temperatura ambiente. As soluções usadas foram as preparadas anteriormente para os estudos em solução e que apresentaram a formação de

agregados J: **DiCPP-adj 53** a pH 0,8 e **DiCPP-opp 54** a pH 12. Após o período de evaporação do solvente, a intensidade de fluorescência foi seguida no tempo e no espaço, usando um comprimento de onda de 638 nm de forma a minimizar a contaminação da dispersão da luz sem afectar o decaimento de fluorescência das porfirinas em estudo. As **Figura 24 A** e **24 B** mostram as imagens de FLIM obtidas para as porfirinas **DiCPP-adj 53** e **DiCPP-opp 54**. Ambas as imagens produzidas mostram que a posição relativa dos grupos carboxílicos no núcleo porfirínico têm pouca influência no tamanho dos agregados obtidos, mas afecta mais expressivamente a sua forma: em ambos os casos são detectadas estruturas circulares com diâmetros médios da ordem dos 1-4  $\mu\text{M}$ . Apesar da precisão destas medidas ser limitada pela falta de homogeneidade da espessura do filme formado, apontam para a presença de estruturas micrométricas de agregados moleculares.

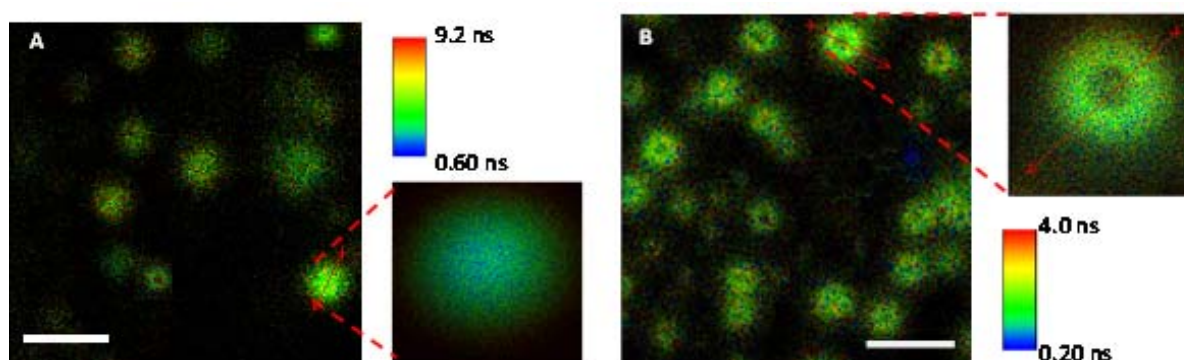


Figura 24- Imagens de FLIM e ampliações das regiões marcadas, obtidas para as soluções de **DiCPP-opp 54** e de **DiCPP-adj 53**, depositadas numa lamela de vidro (barra branca é equivalente a 5  $\mu\text{M}$ ): (A) **DiCPP-opp 54** a pH 12 (NaOH) ; (B) **DiCPP-adj 53** a pH 0,8 ( $\text{HNO}_3$ ).

É necessário salientar que este estudo não tem como objectivo determinar a forma e o tamanho dos agregados J presentes nas soluções aquosas anteriormente descritas. Quando se realizam este tipo de estudos é necessário ter presente que a diferença entre as condições experimentais usadas em fase sólida e em solução, mais concretamente no que diz respeito à concentração usada e à presença/ausência de solvente, são bastante diferentes. Tal como já já foi possível constatar ao longo deste trabalho, estas duas variáveis são de extrema importância



na formação de agregados, pelo que pequenas alterações podem mesmo induzir a formação de sistemas diferentes e não comparáveis directamente. No entanto, foram encontradas algumas semelhanças entre eles e que merecem um breve apontamento: para ambas as porfirinas foi encontrado um decaimento tri-exponencial por pixel. Para a porfirina **DiCPP-opp 54 (Figura 24 A)**, os parâmetros ajustados ao decaimento mostram uma componente com um tempo de vida mais longo e de 10 ns, e duas componentes mais curtas com tempos de vida de 2,4 ns e 0,65 ns, em perfeita sintonia com os tempos de vida obtidos para as porfirinas em solução. Os tempos de vida mais longos podem neste caso ser atribuídos à presença de monómeros dispersos e também visíveis na imagem obtida. Para a porfirina **DiCPP-adj 53, (Figura 24 B)**, a existência de monómeros dispersos é também comprovada pela presença de um tempo de vida de 4 ns, este mais longo do que o obtido em solução para a forma monomérica. No entanto, e de acordo com os resultados obtidos em solução, as imagens de FLIM mostram a predominância de componentes com tempos de vida mais curtos, de 1,5 ns e de 0,35 ns, e por isso atribuídos à presença de agregados organizados.

Ainda a referir que nenhuma das tentativas efectuadas para obter uma imagem de FLIM para a porfirina **MCPP-52**, com apenas um grupo *meso*-carboxifenilo, teve sucesso.

#### 4.7- Discussão de resultados

Os resultados espectroscópicos obtidos permitiram elucidar alguns aspectos interessantes relativos ao perfil de agregação de *meso*-(4-carboxifenil)tetraarilporfirinas. Até à data, apenas alguns estudos realizados se referiam a estudos das condições experimentais que favorecem a formação de agregados organizados a partir de *meso*-tetra(4-carboxifenil)porfirinas. Tanto quanto é do nosso conhecimento, nenhum estudo efectuado se reporta ao efeito do número destes substituintes no perfil de agregação, assim como aos possíveis efeitos induzidos pela posição relativa destes mesmos grupos no núcleo porfirínico. Este estudo teve como principal objectivo preencher esta lacuna.

Dos resultados experimentais obtidos, é de salientar os seguintes aspectos

- i) as principais diferenças no perfil de agregação estão relacionadas com a estrutura do macrociclo principalmente no que respeita ao número de substituintes bem como à sua posição relativa no núcleo porfirínico.
- ii) além das diferenças estruturais, o pH tem um efeito indutor determinante para a formação de agregados J, sendo que o valor de pH necessário à agregação é dependente da estrutura de cada porfirina.
- iii) existe uma forte dependência do contra-íão no perfil de agregação das porfirinas em estudo.
- iv) Os agregados obtidos exibem quiralidade, sinal de RLS, tempos de vida de emissão de fluorescência muito curtos e rendimentos quânticos de fluorescência também baixos e característicos deste tipo de estruturas.
- v) Os agregados formados são bastante estáveis em solução aquosa, na ausência de um estabilizante, ao contrário do reportado anteriormente para a **TCPP**.

Analizando em maior detalhe o comportamento espectroscópico dentro das diferentes gamas de pH em análise:

pH 0,8- A estes valores de pH, a porfirina que apresenta uma maior tendência para agregar é a porfirina **DiCPP-adj 53**, sugerindo que a presença de dois grupos *meso*-carboxifenilo adjacentes é favorável. O aumento da concentração de **DiCPP-adj 53** causa um desvio batocrômico da banda Soret e o aparecimento de uma nova banda na zona de absorção das bandas Q, a 713 nm, associadas a uma perda de emissividade. Este comportamento espectroscópico, em conjunto com a presença de um sinal intenso no espectro de RLS e de um sinal característico no espectro de CD, suportam a proposta de formação de agregados J. Em adição, os tempos de vida de 360 ps que foram detectados, são também coerentes com os tempos de vida de agregados J. A estabilidade do agregado foi avaliada para as soluções aquosas de **DiCPP-adj 53** em HNO<sub>3</sub> através das medições do seus espectros de absorção e de fluorescência e por comparação com os espectros medidos logo após a formação dos agregados. Após poucos dias é possível verificar visualmente a formação de um precipitado com aspecto floculento e de cor verde, que se pensa resultar da associação dos agregados

inicialmente formados. Este precipitado desaparece após a agitação da solução, regenerando a opalescência característica das soluções de agregados “frescas” e também a absorção e a fluorescência características do agregado J.

Experimentalmente, verificou-se a existência de uma clara dependência do contra-íão no perfil de agregação. De facto, a formação de agregados J apenas foi observada, para a **DiCPP-adj 53** quando se usa  $\text{HNO}_3$  como agente acidificante. Na presença de  $\text{HCl}$  apenas foram detectadas bandas características da espécie dicatiónica monomérica.

Tal como foi referido anteriormente em mais do que uma ocasião, a estes valores de pH, as *meso*-(4-carboxifenil)tetraarilporfirinas assumem a forma de dicatão. Nestas condições, os iões negativos ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  e  $\text{SO}_4^{2-}$ ) são necessários para compensar a carga. No entanto, a clara dependência do contra-íão na formação de agregados, leva-nos a supor que este, além de ter efectivamente o papel de compensação de carga deverá também participar directamente na formação da estrutura supramolecular. O aumento da banda J com o aumento da força-iónica, por adição de  $\text{NO}_3^-$ , é também um resultado que reforça esta hipótese.

A explicação deste fenómeno pode ter origem na forma única do ião nitrato: este ião apresenta uma forma trigonal que permite a formação de uma ligação extra, através de interacções electroestáticas ou de interacções  $\pi$ - $\pi$ , e pode funcionar como uma ponte entre os protões pirrólicos de porfirinas vizinhas, estabilizando assim o agregado J.

Choi *et al* e Doan *et al*, em 2005, também referem a formação de agregados J, dependentes do contra-íão ( $\text{Cl}^-$  ou  $\text{NO}_3^-$ ), em soluções aquosas da *meso*-tetra-(4-carboxifenil)porfirina, a valores de  $\text{pH} < 1$  ( $5 \mu\text{M}$ ) e na presença de um estabilizante. Ainda que bastante significativa, esta dependência é contudo muito diferente da encontrada para a porfirina **DiCPP-adj 53**. Para a **T CPP**, com quatro grupos substituintes *meso*-(4-carboxifenilo) o tipo de contra-íão não define a presença de agregado mas define o tipo de agregado formado: para ambos os ácidos usados ocorre a formação de agregados segundo geometrias bem definidas mas quando se usa  $\text{HCl}$  formam-se agregados H, enquanto que a presença de  $\text{HNO}_3$  favorece a formação de agregados J. A presença apenas da forma dicatiónica para a **DiCPP-adj 53** em  $\text{HCl}$ , mostra que o aumento do número de substituintes

*meso*-carboxifenilo pode ser essencial para a formação de agregados H (não considerando os possíveis efeitos do estabilizante).

Num estudo que data de 1992, Ribó e colaboradores<sup>25</sup> referem a formação de agregados J de **TSPP** em água (pH = 3,5, solução tampão de ácido acético-acetato de sódio) a partir da sua forma dicatiónica. Mais tarde, o mesmo grupo de investigação estudou o efeito do número de substituintes no perfil de agregação desta porfirina. Também neste caso, em soluções ácidas, o aumento do número de substituintes *meso*-sulfonatofenilo tem um efeito positivo no grau de agregação e também de forma análoga aos resultados obtidos neste estudo, o isómero com os dois grupos fenilo substituídos em posições adjacentes apresenta um maior grau de agregação do que o isómero com estes grupos em posições opostas. Neste estudo, os autores referem que os efeitos hidrofóbicos dos grupos fenilos não substituídos têm um papel fundamental no perfil de agregação. Esta porfirina é estruturalmente, um caso singular: a baixos valores de pH, a **TSPP** assume um carácter “zwiteriónico”, com os nitrogénios de tipo pirrolenina protonados e os quatro grupos substituintes com carga negativa, possibilitando a formação de interações electrostáticas entre o núcleo porfirínico carregado positivamente e os grupos sulfonatofenilo de moléculas que lhe são adjacentes, carregados negativamente. É este tipo de interações que estabiliza o agregado J, pelo que neste caso o contra-íão deverá assumir um papel bastante menos significativo. A formação de agregados dependentes do contra-íão já foi também anteriormente referido para a porfirina 5,10,15,20-tetaquis(3,5-dimetoxifenil)-21H,23H-porfina (**H<sub>2</sub>TPPDOMe**) em meio ácido. (19)

Os estudos realizados a valores de pH entre 2 e 5 mostram que não existe qualquer efeito do número de substituintes e da sua posição relativa no perfil de agregação de *meso*-(4-carboxifenil)porfirinas. Os espectros de UV-vis não apresentam um desvio excitónico bem definido da banda Soret, mas ocorre um alargamento associado a perda de intensidade desta banda. Este fenómeno, designado por hipocromicidade é comum a todas as porfirinas estudadas nesta gama de pH, e pode estar associado à presença de pequenos agregados de geometrias não específicos, reflectindo problemas de solubilidade.

Quanto aos estudos realizados a valores de pH entre 7 e 12 a formação de agregados J é também dependente das características estruturais da porfirina, sendo neste caso favorecida

pela presença de dois grupos *meso*-carboxifenilo em posições opostas. A presença de apenas um grupo *meso*-carboxifenilo também induz a formação destes agregados, no entanto a conversão é inferior ao caso anterior, como é denotado pela coexistência da forma monomérica nos espectros de visível desta porfírina a  $\text{pH} > 7$ . A presença de dois destes grupos em posições adjacentes não é favorável à formação deste tipo de agregados. A porfírina **DiCPP-opp 54** apresenta a estes valores de pH, um comportamento espectroscópico invulgar. Também aqui o efeito do contra-íão assume um papel importante: a formação de agregados J foi observada em soluções aquosas de NaOH e, de forma menos significativa em soluções aquosas de LiOH e não foi detectada de forma tão marcada em soluções aquosas de KOH e de CsOH.

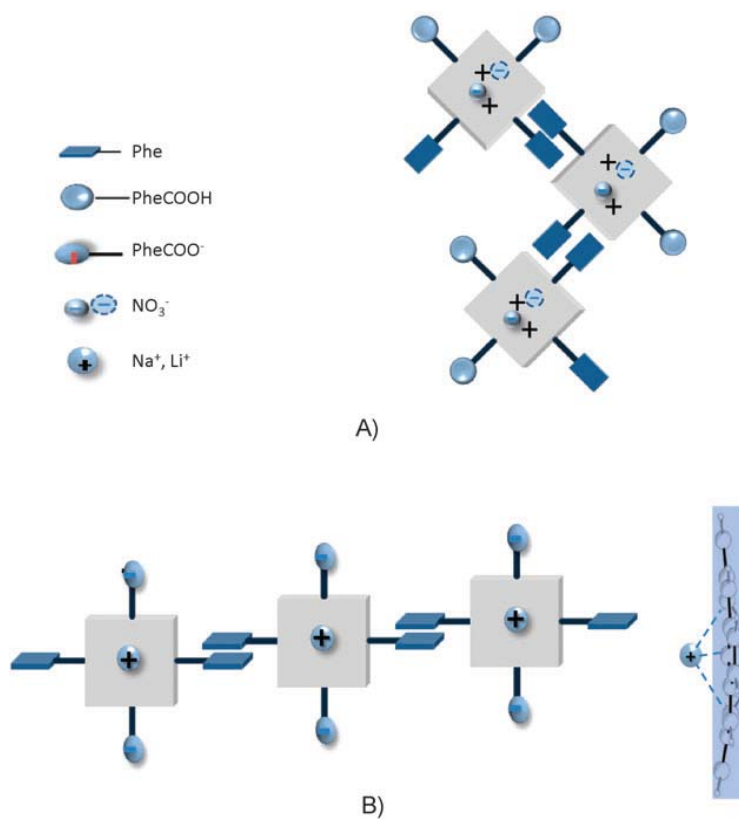
Apesar do grau de agregação não se correlacionar directamente com o tamanho do contra-íão, é clara uma maior tendência para os agregados se formarem na presença de íões de tamanho inferior. Interações de catiões com o núcleo de *meso*-tetraarilporfírininas têm tido alguma relevância na literatura. Salientam-se dois trabalhos recentes, que podem complementar ou ajudar a explicar alguns dos fenómenos encontrados.

No estudo da autoria de Kampen *et al*<sup>62</sup> que data de 2009, os autores exploram a interacção da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfírina com íões metálicos mono-, di- e trivalentes recorrendo a técnicas de espectrometria de massa em MALDI, acoplada a um analisador de tempo de voo e por cálculos teóricos. Desta publicação, ressalta-se a elucidação da forma de interacção entre estes catiões e o núcleo porfirínico, levando a alterações conformacionais da molécula: o catião  $\text{Li}^+$ , apesar de ser o íão mais pequeno, não é suficientemente pequeno para caber na cavidade da porfírina, ficando num plano superior, disponível, e “empurrando” os hidrogénios pirrólicos 21H e 23H na direcção oposta e para fora do plano. Desta forma, a porfírina adquire uma conformação curva na direcção do catião. Este tipo de interacção é também descrito para os catiões  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , no entanto, o grau de curvatura da porfírina é tanto menor quanto maior for o tamanho do contra-íão. Também num estudo recente, De Luca *et al*<sup>60</sup> descrevem o comportamento espectroscópico destas espécies que denominam de complexos do tipo “sitting atop”. Estes complexos, têm sido sugeridos na literatura como intermediários no processo de complexação de porfírininas, e são formados pela coordenação do catião metálico a dois pares de electrões livres dos átomos de

nitrogénio pirrólicos, sem que ocorra contudo a expulsão dos hidrogénios dos outros dois nitrogénios. Os resultados obtidos por emissão são perfeitamente conclusivos: observa-se um desvio de 30 nm para o vermelho de ambas as bandas de emissão comparativamente aos comprimentos de onda máximos de emissão da base livre, e tanto a forma como os máximos registados não são dependentes do comprimento de onda de excitação, denotando a presença de apenas um fluoróforo em solução.

O desvio acentuado das bandas de absorção para o vermelho, associado a um desvio também significativo para o vermelho das bandas de fluorescência, que tem uma intensidade bastante inferior ao comprimento de onda de excitação da banda do agregado, sugerem a formação de agregados do tipo J, baseada desta feita, em unidades estruturais de porfírina **DiCPP-opp 54** na sua forma dianiónica.

Tendo como base os resultados experimentais obtidos e todos os aspectos focados na discussão de resultados, as possíveis interacções que ocorrem entre as unidades monoméricas de porfírina **DiCPP-adj 53** a pH 0,8 e entre as unidades monoméricas da porfírina **DiCPP-opp 54** a pH >7 e que estabilizam o agregado, encontram-se esquematizados no esquema 2.



Esquema 2- Possíveis modelos estruturais dos agregados. As interações por pontes de hidrogênio e mediadas pelo contra-íon são as principais interações responsáveis pelo crescimento dos agregados (A) **DiCPP-adj 53** a pH 0,8. (B) **DiCPP-opp 54** a pH 12.

Dada a estrutura da porfirina **DiCPP-adj 53** a pH 0,8, é proposta a formação de ligações por pontes de hidrogênio entre os grupos carboxílicos de moléculas vizinhas ou ainda a presença de interações hidrofóbicas entre grupos fenílicos de moléculas contíguas formando associações lineares. Por outro lado, e dada a clara dependência do contra-íon no perfil de agregação desta porfirina, é proposta a sua participação no empacotamento destas associações lineares ou na formação de estruturas helicoidais (esquema 2 A). O modelo proposto para o agregado molecular da porfirina **DiCPP-opp 54** a pH >7, é suportado na interação de íons mais pequenos, como o Na<sup>+</sup> e o Li<sup>+</sup> com os nitrogénios de tipo pirrolenina da cavidade porfirínica, de acordo com o sugerido na literatura. Esta interação provoca uma distorção do macrociclo e uma rotação dos grupos fenilo, favorecendo as interações entre grupos *meso*-

fenilo não substituídos, e a orientação perpendicular dos grupo meso-carboxifenilo evitando assim as repulsões electrostáticas (esquema 2B).

#### 4.8- Conclusão

As *meso*-carboxifenilporfirinas com dois grupos substituintes *meso*-carboxifenilo **DiCPP-adj 53** e **DiCPP-opp 54**, formam agregados organizados em solução aquosa e na ausência de estabilizante. Experimentalmente, verificou-se a existência de uma clara dependência do pH, das características estruturais do macrociclo e do contra-íão, no perfil de agregação destes macrociclos: a formação de agregados J apenas foi observada, para a **DiCPP-adj 53** a pH 0,8 e quando se usa HNO<sub>3</sub> como agente acidificante. Já para a **DiCPP-opp 54**, a agregação é favorecida a pH >7, em soluções aquosas NaOH e, de forma menos significativa em soluções aquosas de LiOH. As imagens obtidas por FLIM, mostram que os agregados moleculares se organizam em estruturas circulares e micrométricas. Resta referir que os resultados obtidos deram origem a uma publicação científica.<sup>63</sup>

#### 4.9- Parte experimental

O pirrol usado na síntese das porfirinas foi previamente destilado.

Os reagentes comerciais, de diferentes marcas, foram usados sem qualquer purificação prévia uma vez que os seus graus de pureza assim o permitiam.

Os processos de purificação usados nos solventes, assim como as técnicas usadas para a purificação dos componentes das misturas, assim como as técnicas usadas na caracterização encontram-se descritos na secção experimental do capítulo II.

Os espectros de UV-vis foram registados entre 350 e 800 nm num espectrofotómetro Jasco V-560, usando células de quartzo com um percurso óptico de 1 cm.

Os espectros de RLS foram registados num espectrofluorímetro Perkin-Elmer LS-50B, através da excitação síncrona e emissão na geometria do ângulo recto e foram corrigidos por subtração dos correspondentes espectros de uma amostra branco.



Os espectros de fluorescência foram registados num espectrofluorímetro Fluorolog Tau-3 Horiba Jobin Yvon. Os espectros corrigidos foram obtidos usando um ficheiro de correcção fornecido com o equipamento. Todos os espectros foram obtidos à temperatura ambiente usando células de quartzo com um percurso óptico de 1 cm.

Os tempos de vida de fluorescência e as imagens de FLIM foram obtidos segundo uma técnica de contagem de fóton único (TC-SPS), num equipamento comercial Microtime 200 Picoquant GmbH. As imagens de FLIM foram obtidas usando o mesmo equipamento.<sup>64</sup>

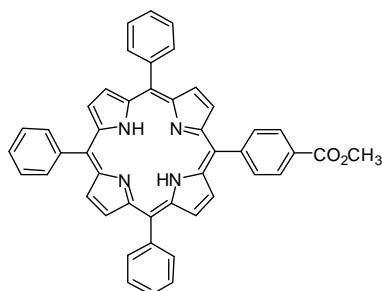
#### 4.9.1. Síntese de porfirinas

##### 4.9.1.1. Síntese de meso-(*p*-metoxycarboxifenil)porfirinas

A uma mistura de ácido acético glacial (210mL) e nitrobenzeno (150mL), em refluxo a 120°C, foram adicionados 1,46mL (14,4 mmol) de benzaldeído e 2,36g (14,4 mmol) de 4-formilbenzoato de metilo. De seguida adicionou-se, cuidadosamente, 2mL (28,8 mmol) de pirrol. A mistura manteve-se em refluxo durante 45 minutos, findos os quais se procedeu à remoção dos solventes a pressão reduzida.

O resíduo foi depois retomado em diclorometano, aplicado numa coluna de sílica gel e eluído com uma mistura de tolueno/diclorometano 1:1. Obteve-se uma primeira fracção que foi identificada como sendo constituída pela **TPP** (80,5 mg, 131 µmol, 3,6 %), a segunda fracção como sendo constituída pela porfirina 5-(4-metoxycarbonilfenil)porfirina **MCPP 52** (118,9 mg, 177 µmol, 3,7 %), a terceira fracção como contendo os dois isómeros 5,10-bis(4-metoxycarbonilfenil)-15,20-difenilporfirina **DiCPP-adj 53** e 5,15-bis(4-metoxycarbonilfenil)-10,20-difenilporfirina) **DiCPP-opp 54** (432 mg, 591 µmol, 8,2%) e uma quarta fracção constituída pela 5,10,15-tris-(4-metoxycarbonilfenil)-20-fenilporfirina.

A segunda fracção foi posteriormente purificada por TLC preparativa usando tolueno/diclorometano (1:1) como eluente e cada um dos isómeros obtido foi posteriormente sujeito hidrólise alcalina segundo o procedimento geral.

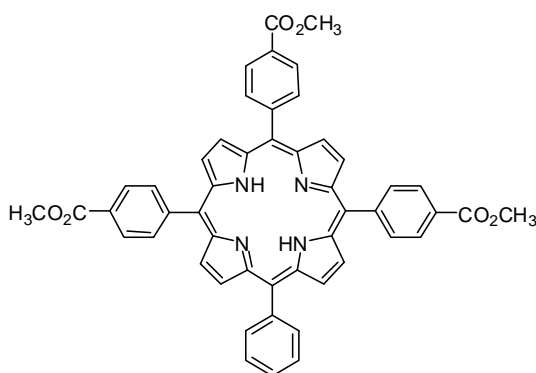
**5- (4-metoxycarboxifenil)-10,15,20-trifenilporfirina 48**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -2,76 (s, 2H, NH); 4,15 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 7,78-7,83 (m, 9H, H-*m,p*-Ar); 8,24-8,27 (m, 6H, H-*o*-Ar); 8,35 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, H-*o*-Ar); 8,48 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, H-*m*-Ar); 8,83 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H, H- $\beta$ ); 8,90 (s e d, 6H, AB, H- $\beta$ ). MS (MALDI): calculada para  $\text{C}_{46}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$   $m/z = 672$ , encontrada  $m/z = 672$  ( $\text{M}^{+\bullet}$ ).

**Mistura de isômeros 5,10-bis(4-metoxycarboxifenil)-15,20-difenilporfirina DiCPP-adj 49 e 5,15-bis(4-metoxycarboxifenil)-10,20-difenilporfirina DiCPP-opp 50**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -2,81 (s, 2H NH); 4,11 (s, 6H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 7,73-7,79 (m, 6H, H-*m,p*-Ar); 8,30 (d, 4H, H-*o*-Ar), 8,19-8,22 (m, 4H, H-*o*-Ar) ; 8,44 (d, 4H, H-*p*-Ar) ; 8,79 (d, 4H, H- $\beta$ ); 8,87 (d, 4H, H- $\beta$ ).

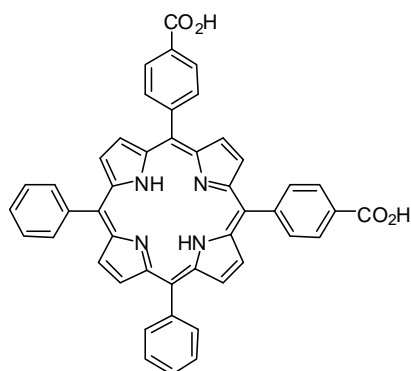
MS (MALDI): calculada para  $\text{C}_{46}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$   $m/z = 672$ , encontrada  $m/z = 672$  ( $\text{M}^{+\bullet}$ ).

**5,10,15-tris(4-metoxycarboxifenil)-20-fenilporfirina 51**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -2,81 (s, 2H NH); 4,11 (s, 9H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,76-7,78 (m, 3H, H-*m,p*-Ar); 8,19-8,22 (m, 2H, H-*o*-Ar); 8,30 (d,  $J = 8,2$  Hz, 6H, 5,10,15- H-*o*-Ar); 8,45 (d,  $J = 8,2$  Hz, 6H, H-*m*-Ar); 8,79-8,82 (m, 8H, H- $\beta$ ). MS (MALDI): calculada para  $\text{C}_{50}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$   $m/z = 788$ , encontrada  $m/z = 788$  ( $\text{M}^{+\bullet}$ ).

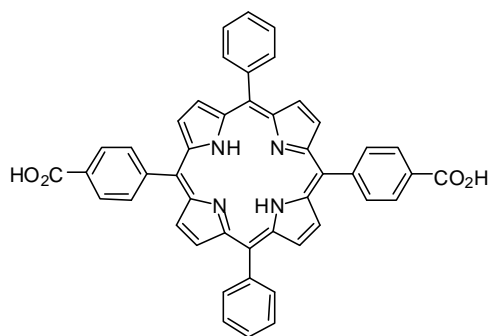
#### 4.6.1.2. Síntese de meso-(*p*-carboxifenil)porfirinas

A uma solução de porfirina esterificada **48-50** (30,0 mg) em 1 mL de THF, adicionou-se 0,2 mL de piridina e uma solução de 1g de KOH em 10 mL de metanol. A reacção foi deixada em refluxo durante a noite. Procedeu-se então à neutralização por adição de uma solução saturada de ácido cítrico, seguida do processo usual de lavagem com água destilada, extracção da mistura reaccional em diclorometano e secagem através de sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente a pressão reduzida, o produto pretendido foi obtido puro após cristalização numa mistura de diclorometano/éter de petróleo.



5,10-bis(4-carboxifenil)-15,20-difenilporfirina **DiCPP-adj**

**53:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,78-7,83 (m, 6H, 20-H-*m,p*-Ar); 8,21-8,23 (m, 4H, 15,20-H-*o*-Ar); 8,22 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 4H, 5,10-H-*o*-Ar); 8,38 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 4H, 5,10-H-*m*-Ar); 8,85 (s largo, 8H, H- $\beta$ ).



5,15-bis(4-carboxifenil)-10,20-difenilporfirina

**DiCPP-opp 54:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,79-7,83 (m, 6H, 20-H-*m,p*-Ar); 8,20-8,22 (m, 4H, 15,20-H-*o*-Ar); 8,28 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 4H, 5,10-H-*o*-Ar); 8,38 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 4H, 5,10-H-*m*-Ar); 8,85 (s largo, 8H, H- $\beta$ ).

#### 4.6.2. Preparação de agregados

Em primeiro lugar foi preparada uma solução stock de cada uma das porfirinas: as porfirinas **DiCPP-opp 8** e **DiCPP-adj 7** foram preparadas em DMSO e a porfirina **MCPP 6** foi preparada em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Em seguida retirou-se uma alíquota da solução stock preparada e

dilui-se esta alíquota em soluções aquosas do ácido ou da base requeridas ao pH pretendido, garantindo que a percentagem (em volume) de co-solvente não excede os 5%. As soluções foram então mantidas num banho de água a 40°C e protegidas da luz durante 1 hora.

## Referências

1. W. I. White, em “The porphyrins”, D. Dolphin Ed., Vol.V, Academic Press, New York, **1979**.
2. Burrell, A. K.; Officer, D. L.; Plieger, P. G.; Reid, D. C. W. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2751.
3. Kim, D.; Osuka, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 735.
4. Satake, A.; Kobuke, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 13.
5. Jelley, E. E. *Nature* **1936**, *138*, 563.
6. Scheibe, G.; Kandler, L. *Angew. Chem.* **1936**, *49*, 563.
7. Valdes-Aguilera, O.; Neckers, D. C. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 171.
8. Monti, D.; Nardis, S.; Stefanelli, M.; Paolesse, R.; Di Natale, R.; D’Amico, A. *Journal of Sensors*, **2009**.
9. Elemans, J. A. A. W.; Rowan, A. E. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1251-1266.
10. Alexander, A. E. *J. Chem. Soc.* 1937, 1813.
11. Agostiano, A.; Catucci, L.; Colafemmina, G.; Scheer, H., *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 1446.
12. Barber, D. C.; Woodhouse, T. E.; Whitten, D. G. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 6, 5106.
13. Gandini, S. C.M.; Yushmanov, V. E.; Borissevitch, I. E.; Tabak, M. *Langmuir* **1999**, *15*, 6233.
14. Borokov, V. V.; Anikin, M.; Wasa, K.; Sakata, Y. *Photochem. Photobiol.* **1996**, *63*, 477.
15. Menger, F. M.; Caran, K. L.; Seredyuk, V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3905.
16. Andrade, S. M.; Costa, S. M. B. *Biophys. J.* **2002**, *82*, 1607.
17. Paulo, P. M. R.; Costa, S. M. B. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2*, 597.
18. Prieto, I.; Pedrosa, J. M.; Martin-Romero, M.T.; Mobius, D.; Camacho, L. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 9966.

19. Silva, A. M. G.; Viseu, M. I.; Malathi, A.; Antunes, P.; Costa, S. M. B. *Langmuir*, **2000**, *16*, 1196.
20. Udal'tsov, A. V.; Kazarin, L. A.; Sinani, V. A.; Sweshnikov, A. A. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2002**, *151*, 105.
21. Maiti, N. C.; Mazumdar, S.; Periasamy, N. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 1528.
22. Choi, M. Y.; Pollard, J. A.; Webb, M. A.; McHale, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 810.
23. Doan, S. C.; Shanmugham, S.; Aston, D. E.; McHale, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5885.
24. Ohno, O.; Kaizu, Y.; Kobayashi, H. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 4128.
25. Ribó, J. M.; Crusats, J.; Farrera, J.-A.; Valero, M. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 681.
26. Akins, D. L.; Zhu, H.-R.; Guo, C. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 3612.
27. Maiti, N. C.; Ravikanth, M.; Mazumdar, S.; Periasamy, N. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 17192.
28. Rubires, R.; Crusats, J.; El-Hachemi, Z.; Jaramillo, T.; López, M.; Valls, E.; Farrera, J.-A. *New J. Chem.* **1999**, 189.
29. Andrade, S. M.; Costa, S. M. B. *J. Fluoresc.* **2002**, *12*, 77.
30. Togashi, D. M.; Costa, S. M. B.; Sobral, A. J. F. N.; Gonsalves, A. M. d'A. R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 11344.
31. Andrade, S. M.; Costa, S. M. B.; Borst, J. W.; van Hoek, A.; Visser, A. J. W.G. *J. Fluoresc.* **2008**, *18*, 601.
32. El-Hachemi, Z.; Mancini, G.; Ribó, J. M.; Sorrenti, A. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 260.
33. Miura, A.; Shibata, Y.; Chrosrowjan, H.; Mataga, N.; Tamai, N. *J. Photochem. Photobiol. A* **2006**, *178*, 192.
34. Andrade, S. M.; Costa, S. M. B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1046.
35. Micali, N.; Mallamace, F.; Romeo, A.; Purrello, R.; Scolaro, L. M. *J. Phys. Chem. B*, **2000**, *104*, 5897.
36. Egawa, Y.; Hayashida, R.; Anzai, J. *Langmuir* **2007**, *23*, 13146.
37. Guo, X. M. *J. Mol. Struct.* **2008**, *892*, 378.

38. Zhang, Y.; Chen, P.; Ma., Y.; He, S.; Liu, M. *Applied Materials & Interfaces* **2009**, 9, 2036.
39. Fleisher, E. B.; Palmer, J. M.; Srivastava, T. S.; Chatterjee, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3162.
40. Pasternack, R. F.; Huber, P. R.; Boyd, P.; Engasser, G.; Francesconi, I.; Gibbs, E.; Fosella I.; Gibbs, E.; Fosella, P.; Cerio Ventura, G.; Hinds, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4511.
41. Gandini, S. C. M.; Gelamo, E. L.; Itri, R.; Tabak, M. *Biophys. J.* **2003**, 85, 1259.
42. Mallamace, F.; Micali, N.; Trusso, S.; Scolaro, L. M.; Romeo, A.; Terracina, A.; Pasternack, R. F. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 76, 4741.
43. Collings, P. J.; Gibbs, E. J.; Starr, T. E.; Vafek, O.; Yee, C.; Pomerance, L. A.; Pasternack, R. F. *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 8474.
44. Castriciano, M. A.; Romeo, A.; Angelini, N.; Micalli, N.; Longo, A.; Mazzaglia, A.; Scolaro L.M. *Macromolecules* **2006**, 39, 5489.
45. Clarke, S. E.; Wamser, C. C.; Bell, H. E. *J. Phys. Chem.* **2002**, 106, 3235.
46. Gong, X.; Milic, T.; Xu, C.; Batteas, J. D.; Drain, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14290.
47. Doan, S. C.; Shanmugham, S.; Aston, D. E.; McHale, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5885.
48. Smith, K. M.; em “Porphyrins and Mettaloporphyrins” Smith, KM, Ed.; Elsevier Scientific Publishing Company: Amsterdam, **1975**, 3.
49. Gouterman, M. em “The Porphyrins”, D. Dolphin ed.; Academic Press, Inc.: New York, **1978**, vol.3, capítulo 1.
50. Gouterman, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, 30 (5), 1139.
51. Kasha, M.; Rawls, H. R.; El- Bayomi, M. A. *Pure Appl. Chem.*, **1965**, 11, 371.
52. Kemnitz, K.; Yoshihara, K.; Tani, T. *J. Phys. Chem.*, **1990**, 94 (7), 3099.
53. Koti, A. S. R.; Taneja, J.; Periasamy, N. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, 375, 171.
54. “Photochemistry and Photobiology- Principles and Applications”, Jacques Kagan, Academic Press, 1993.
55. Lakowicz, J.R.; Henryk, S.; Nowaczyk, K.; Johnson, M.L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1992**, 89, 1271.

56. Togashi, D.M.; Costa, S.M.B.; Sobral, A.J.F.N. *Biophys. Chem.*, 2006, 119, 121.
57. Pasternack, R. F.; Bustamante, C.; Collings, P. J.; Gianetto A.; Gibbs, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5393.
58. Kelly, S. M.; Price, N. C. *Curr. Prot. Pept. Science*, **2000**, 1,349.
59. Gonsalves, A. M. D. R.; Varejão, J. M. T. B.; Pereira, M. M. J. *Heterocyclic Chem.* 1991, 28, 635.
60. De Luca, G.; Romeo, A.; Scolaro, L. M.; Ricciardi, G.; Rosa, A. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 8493.
61. Andrade, S. M.; Costa, S. M. B. *Biophys. J.* **2002**, 82, 1607.
62. Van Kampen J. J. A.; Luider, T. M.; Ruttink, P. J. A.; Burgers, P. C. J. M, *J. Mass. Spectrom.* **2009**, 44, 1556.
63. Serra, V. V.; Andrade, S. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S; Costa, S. M. B. *New J. Chem.*, **2010**, 34, 2757.